

ENTZÜNDLICHE
REAKTIONSFORMEN
DES KNOCHENMARKS:

KOMPLEXE
STRUKTURVERÄNDERUNGEN
MIT SELBSTÄNDIGER
ENTWICKLUNGSTENDENZ
HISTOLOGIE-KLINIK-PROGNOSE

Rudolf Schlag

*Liss
München
983*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554007_0019

Aus der Abteilung für Knochenmarkdiagnostik an der
Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität
München (Direktor: Prof. Dr. E. BUCHBORN) und aus
der Abteilung Hämatomorphologie am Institut für
Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und
Umweltforschung mbH, München (Vorstand: Prof. Dr.
R. BURKHARDT)

ENTZÜNDLICHE REAKTIONSFORMEN DES KNOCHENMARKS :
KOMPLEXE STRUKTURVERÄNDERUNGEN MIT SELBSTÄNDIGER
ENTWICKLUNGSTENDENZ

HISTOLOGIE-KLINIK-PROGNOSE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Schlag

aus München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Burkhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1984

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung - Problemstellung	S. 1- 2
B. Literaturübersicht	S. 2- 16
C. Material und Methoden	S. 17- 26
D. Ergebnisse	
a. Die granulomatöse Markreaktion	S. 27- 53
b. Die gemischtzellig-hyperergische Mark- reaktion	S. 54- 71
c. Die exsudativ-nekrotisierende und die exsudativ-atrophierende Markreaktion	S. 72-102
d. Die fibrosierende Markreaktion	S.103-127
E. Vergleich der Ergebnisse der ver- schiedenen Markreaktionen	S.128-147
F. Diskussion	S.148-158
G. Zusammenfassung	S.159-160
H. Literaturverzeichnis	S.161-176

A. Einleitung - Problemstellung

Die Entzündungsreaktion dient der Abwehr gegen schädliche Einwirkungen auf ein Organ oder auf den Organismus. Ihre Grundzüge - Änderungen der Kapillarpermeabilität, Emigration von Entzündungszellen, Chemotaxis und Phagocytosis - sind seit METCHNIKOFF (149) bekannt. Sie hat sich im Lauf der Evolution auf immer neuartige Störungen eingerichtet. Dabei hat sich das komplizierte, in vielen Einzelheiten noch unverstandene Zusammenspiel zellulärer und humoraler Vorgänge entwickelt, das in seiner Gesamtheit als "entzündliche Reaktion" bezeichnet wird. Sie ist definiert als ein Prozess, der einer subletalen Gewebsläsion folgt und mit Gewebszerstörung, Gewebeveränderung oder Wiederherstellung endet (197).

Entzündungsreaktionen richten sich nicht nur gegen äußere Schädigungen, sondern unter Umständen auch gegen körpereigenes Gewebe. Davon sind schwere Folgen bekannt, zum Beispiel als Glomerulonephritis, rheumatoide Arthritis oder als akut lebensbedrohliche Immunreaktion. Demgegenüber wird den entzündlichen Knochenmarksreaktionen bedeutend weniger klinische Aufmerksamkeit zuteil, obgleich ROHR schon vor 40 Jahren auf ihre Existenz hingewiesen hat (160,161,162). Unspezifische entzündliche Markveränderungen werden in einem hohen Prozentsatz von Knochenmarkbiopsien angetroffen, regelmäßig bei bestimmten Grundkrankheiten, aber häufig auch ohne faßbare Ätiologie (27,49,52, 53).

Diese abakteriellen Entzündungsreaktionen des Marks rufen kaum charakteristische klinische Symptome hervor. Die klinische Differentialdiagnose umfaßt akute Hämoblastosen, Knochenmarkkarzinosen und Panmyelopathien verschiedener Ätiologie. Welche Folgen unspezifische Entzündungsreaktionen des Knochenmarks haben, soll in der vorliegenden Arbeit anhand von Beckenkammbiopsien untersucht werden. Dabei stellen sich vor allem die Fragen nach:

- der histopathologischen Definition der abakteriellen Myelitis
- ihrer Auswirkung auf Hämatopoiese, Immunkompetenz und Osteogenese

- ihrer strukturellen Pathogenese und
- ihren Beziehungen zu klinischen Befunden und Krankheitsbildern.

B. Literaturübersicht

1. Bezüge zur allgemeinen Pathologie

GEDIGK (92) nennt fünf wesentliche Gesetzmäßigkeiten des Entzündungsablaufs:

- Am Beginn jeder Entzündung stehen Schädigung und Untergang von Zellen im betreffenden Gewebsbezirk.
- Die entzündliche Reaktion läuft bi- bzw. triphasisch ab.
- Der Ablauf ist in den Grundzügen weitgehend unabhängig von der Art des schädigenden Agens.
- Eine entzündliche Reaktion kommt nur im lebenden Gewebe vor.
- Die Entzündung kann auch im nervenfreien bzw. denervierten Gewebe erfolgen.

Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß das jeweilige Agens die Entzündung nicht direkt, sondern indirekt über sogenannte Vermittlersubstanzen bewirkt. Diese werden von geschädigten, untergehenden oder den Entzündungsablauf unterhaltenden Zellen freigesetzt bzw. aktiviert. Die bisher bekannten Mediatoren bewirken Vasodilatation, Permeabilitätssteigerung und Leukotaxis (92,165,197).

Die allgemeine Pathologie der Entzündung darf im übrigen als bekannt vorausgesetzt werden. Die folgenden Begriffe werden im Sinn der anerkannten Definition verwendet: akute und chronische Entzündung mit der Konsequenz von Gefäßschädigung, Exsudation, Hämorrhagie, Nekrose, Proliferation, Granulation, Atrophie und Fibrose. Alle zellulären Elemente der Entzündung finden sich auch normalerweise im Knochenmark: Neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Gewebsmastzellen, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Ihr Fehlen oder ihre neoplastische Vermehrung beeinflusst nicht nur die Entzündungsreaktion des Markorgans, sondern auch die Abwehrleistung

des gesamten Organismus (15,21,35,36,52,80,136,169).

2. Die abakterielle entzündliche Knochenmarkreaktion

Entzündliche Knochenmarksveränderungen sind sowohl bei nichthämatologischen Erkrankungen - vor allem des rheumatischen Formenkreises und der Kollagenosen (37,38,41,44), bei Infektionskrankheiten (66,72,75,85,98,102,154,160,164,173), extramedullären und ins Knochenmark metastasierenden Tumoren (26,56,79,134,160) - als auch bei primär hämatologischen Entitäten, beispielsweise M. Hodgkin, beschrieben worden (18,21,50,82,94,109,122,132,192).

Dasselbe gilt für die idiopathische aplastische Anämie (46,63,97,190,191) und bestimmte Formen des Myelofibrose-Syndroms (8,9,47,48,89,155,195). Umgekehrt sind Untersuchungen auch von den histologischen Varianten der entzündlichen Markreaktion ausgegangen - Auftreten von Entzündungszellen, granulomatösen Veränderungen, fibrösen Prozessen oder Knochenmarknekrosen - mit dem Ziel, die klinische Ursache dazu zu finden.

S. 4 gibt einen Überblick über einige Daten der Entdeckung des Knochenmarks als Organ der Entzündung. Während die wesentlichen Zellelemente schon früh bekannt wurden, ist ihr Zusammenwirken in Form bestimmter Reaktionskonstellationen bis heute Gegenstand der Diskussion. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Kenntnis der "Myelitis" (160,161,162) lange Zeit fast nur durch Ergebnisse der Aspirationszytologie gestützt werden konnte. Folgende Beiträge sind als Grundlagen dieser Untersuchung unentbehrlich.

2.1. Ältere Beobachtungen entzündlicher Knochenmarksveränderungen, insbesondere bei bekannten Krankheiten oder Schädigungen.

Schon ASKANAZY (14) hat gezeigt, daß dem blutbildenden ein retikuläres Parenchym des Knochenmarks an die Seite gestellt werden kann, dessen Aufgaben über die eines Stütz- und Versorgungsgewebes hinausgehen. Leitend war

Übersicht: Das Knochenmark als Organ der Entzündung

Granulozyten, Gewebsmastzellen:	FADEM (1951) JOHNSTONE (1954) REITER (1973)
Megakaryozyten, Thrombozyten:	BURKHARDT et. al (1975)
Lymphozyten:	ASKANAZY (1915)
Histiozyten, Makrophagen:	KAHANE (1933)
Monozyten:	ROHR (1940)
Plasmazellen:	APITZ (1938) AMANO (1956)
Retikuläres Parenchym:	ASKANAZY (1923)
Seröse Myelitis:	APITZ (1938)
Chronisch-interstitielle Myelitis:	ROHR (1940)
Defensivreaktion des Knochenmarks:	KABELITZ (1958)
Hyperergische Reaktion, Immunopoiese:	BURKHARDT (1965)
Vaskulitis, Nekrosen:	BURKHARDT (1966)
"Eosinophilic fibrohistiocytic lesion":	RYWLIN (1976) TE VELDE (1976)
Tumormyelopathie:	BURKHARDT (1978) BINSACK (1979) BARTL (1980)
Faserbildung als Immunreaktion:	HUNSTEIN et al. (1967) BURKHARDT (1976) GEORGII (1976)

die Erkenntnis, daß "Lymphknötchen" zu den regelrechten Einrichtungen des Knochenmarks gehören (13). Die Integration von Histiozyten und Makrophagen (61,91,131) in ein reticulo-endotheliales System (12) und die Übertragung des Begriffs der "serösen Entzündung" auf das Knochenmark durch APITZ (9) haben den Boden bereitet für die Konzeption der "chronischen interstitiellen Myelitis" nach ROHR (160) als Ursache einer Knochenmarkinsuffizienz, neben Leukämie und Tumormetastasierung.

"Gerade chronische Markentzündungen sind unseres Erachtens viel häufiger als bisher allgemein angenommen wurde. Meistens kann man sie klinisch nicht einmal vermuten, indem nur allgemeine Symptome wie Müdigkeit, Leistungsunfähigkeit, subfebrile Temperaturen, hohe Senkungsreaktion ohne Organbefund bestehen, gelegentlich besteht dabei eine Neigung zu Leukopenie und evtl. geringe Anämie" (160). Wesentlich war die Erkenntnis, daß eine solche "lymphatische und retikuläre Gewebswucherung" nach jahrelanger Latenz durch geringfügige Infekte, inkretorische Störungen oder medikamentöse Einflüsse als Knochenmarksinsuffizienz manifest werden kann. Die Abgrenzung verschiedener Reaktionsformen, unter denen solche mit retikulärer Hyperplasie des Markretikulum, mit Markatrophie, -fibrose und -granulomatose herausragen, konnte sich nur auf Sektionsbefunde stützen und deshalb nur auf unvollkommene Kriterien zur Trennung von entzündlichen und "eentlichen" Markretikulosen. Eine weitere Schwierigkeit bestand in der Zuordnung der chronischen Markentzündungsformen zu so verschiedenartigen Ursachen wie Intoxikation, Strahlenschaden, Allergie, Infektionskrankheiten, Sepsis, Rheumatismus, Leberzirrhose, Hämolyse, Agranulozytose, Sprue und Lymphogranulomatose.

Zum Problem der Klassifizierung hat KABELITZ (118) eine Übersicht über die "Defensivreaktion des menschlichen Knochenmarks" beigetragen. Dessen ungeachtet ist die chronische Myelitis, wegen der eindrucksvollen klinischen Folgen, vor allem als Ursache der aplastischen Anämie mit Markatrophie und der Knochenmarksfibrose beachtet worden.

Bei der aplastischen Anämie mit Markschwund finden sich

zwischen den Maschen des erhaltenen retikulären Grundgerüsts lymphoide Zellen, Makrophagen, Plasmazellen, Gewebsmastzellen und Eosinophile (120).

Die Markfibrose wurde frühzeitig als narbiger Folgezustand einer serösen bzw. chronisch-produktiven Myelitis angesehen (8,9,89,135,155,160,180,195). Zu dieser Auffassung tragen Beobachtungen von Myelofibrosen nach Strahleneinwirkung (1,6,23,138,148) und nach Infektionskrankheiten bei (7,60,150,160,183) ebenso wie Erfahrungen mit chronischer Gifteinwirkung: Benzol (114,144), Fluor (142), Silikate (65) und Tetrachlorkohlenstoff (144,157). Im Gegensatz zu diesen Erfahrungen ist es im Tierversuch nicht gelungen, durch Entzündungsreize mehr als eine vorübergehende Myelofibrose zu erzeugen (10,70,111,147,178). Es erwies sich als schwierig, auf solche Weise die Existenz einer neoplastischen Retikulofibrose mit extraossärer myeloider Metaplasie (162) bzw. der "agogenic myeloid metaplasia" (2,115,175,194) zu erklären, so daß Myelofibrosen und Osteomyelosklerosen ohne Rücksicht auf ihre Entstehung den Panmyelopathien zugeordnet wurden (103,110,165).

2.2. Stromaveränderungen und Myelitis in der Beckenkammbiopsie.

Eine systematische Beobachtung entzündlicher Knochenmarksveränderungen ist erst durch die routinemäßige Anwendung der Beckenkammbiopsie (34,39,81,115) und die Einführung der Methacrylat-Semidünnschnitt-Technik (40) möglich geworden.

Damit wurden Zweifel an einer immunologisch entzündlichen Genese der aplastischen Anämie durch Markatrophyie sowohl für die sekundäre als auch die "idiopathische" Variante dieser Störung ausgeräumt (88,104,105,170,174,177).

Offengeblieben ist die Frage, ob diese Vorgänge sich auswirken über eine Schädigung der Stammzellen (104,116,139,174) oder über entzündliche Veränderungen am Markstroma, die eventuell über einen Ausfall der Marksinsus wirksam werden (43,54,80,127,128,185,186,187,188,196). Dabei wird diskutiert, ob der Menge des verbliebenen Knochen-

marks (46,139), dem Vorkommen von Erythropoiese-Nestern, sogenannten "hot spots" (121) oder der Analyse der entzündlichen Zellinfiltration der Räume zwischen den Fettzellen eine prognostische Bedeutung zukommt (35,36,49,90, 97,141,191). Es handelt sich dabei vorwiegend um Lymphozyten, Plasmazellen und Gewebsmastzellen: "chronic inflammation", nach RYWLIN (169), Makrophagen spielen vor allem im Bereich der Restmyelopoiese eine Rolle, Kapillarnekrosen in akuten Fällen (49).

Auch zur Aufklärung der Pathogenese der Myelofibrose und Osteomyelosklerose haben die neuen Methoden beigetragen. Sekundäre Myelofibrosen durch Entzündung (47,48,49,51, 169), durch Bestrahlung (24,45), durch Zytostatica (55) und durch metastatische Tumoren (26,56) werden unterschieden von der Myelofibrose und Osteomyelosklerose infolge von myeloproliferativen Neoplasien (21,22,48,62, 73,95,140,143). Dabei wurden Beziehungen zwischen dislozierten Blutplättchen, nekrotischen Megakaryozyten, Gewebsmastzellen und eosinophilen Granulozyten einerseits und Markfibrose andererseits festgestellt (47,48), die inzwischen teilweise durch den Nachweis von Fibroblasten-aktivierenden Stoffen aus Megakaryozyten und Blutplättchen bestätigt worden sind (62,171). Weitere Untersuchungen (115,176) haben bewiesen, daß die Fibroblasten nicht zum neoplastischen Zellklon der Myeloproliferation gehören. Demgegenüber verursachen Markfibrosen durch Entzündung oder Knochenkrankheiten nur selten hämatologische Störungen (129,169).

Biopsische Ergebnisse zu unspezifischen Knochenmarksreaktionen im allgemeinen wurden zuerst von BURKHARDT (49) zusammengefaßt. Dort werden exsudative, proliferative, nekrotisierende, granulomatöse und fibrosierende Veränderungen unterschieden und verschiedenen Krankheiten zugeordnet. Diese Untersuchungen knüpfen an Befunde bei hyperergischen Knochenmarksreaktionen und die Analyse der Knochenmarksveränderungen bei rheumatischen Krankheiten an (37,38,41,44), die als "rheumatische Myelitis" verstanden werden.

Unspezifische Reaktionen des Knochenmarks bei extra-

medullären Tumoren sind bekannt (133,169). Sie werden gleichfalls aufgrund ihrer Zusammensetzung als Entzündungsreaktionen aufgefaßt (26,42,79,80,94). Sie sind als "Tumormyelopathie" (42) bezeichnet worden; sie unterscheiden sich von der gleichfalls entzündlichen marginalen und fokalen Reaktion des Knochenmarkstroma auf Knochenmarksmetastasen (52,56). Die drei Formen sind besonders ausgeprägt bei M. Hodgkin (18,94,122,132,192). In der Umgebung der Hodgkin-spezifischen Infiltrate ist der Unterschied zwischen einer zellarmen Myelitis und zellreichem Granulationsgewebe besonders markant (18,132).

Entzündliche Reaktionsformen des Knochenmarkes werden auch durch das bioptische Studium der Bestrahlungsfolgen am Menschen illustriert (24,45,68,101,181). Dabei hat sich gezeigt, daß zwischen der Zusammensetzung einer auf die Bestrahlung folgenden Entzündungsreaktion und späterer Restitution bzw. Entwicklung von Markatrophie oder Fibrose ein Zusammenhang besteht. Der lymphzellige Reaktionstyp vor allem deutet auf sklerosierende Konsequenzen hin (24).

Eine Zusammenfassung reaktiver Veränderungen des Markstroma nach dem Strukturtyp hat RYWLIN aufgrund biopischer Beobachtungen neu vorgenommen (169). Folgende Strukturtypen wurden unterschieden:

- Markgranulome
- Myelofibrose und Osteosklerose
- Seröse Fettmarkatrophie
- Fettzellnekrose
- Markhämmorrhagie
- Akute Entzündung
- Chronische Entzündung
- Gefäßveränderungen.

Lipidgranulome bestehen aus fettspeichernden Makrophagen, häufig in Beziehung zu einem Marksinus oder Lymphzellinfiltrat anzutreffen und mit Plasmazellen, Lymphozyten, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen untermischt, selten auch mit Riesenzellen. Ältere Lipidgranulome weisen mehr Epitheloidzellen auf. Ätiologie und Pathogenese sind unbekannt. Epitheloidzellen entstammen dem mononukleären

nach

(ROHR, 1952; REITER, 1973; DUHAMEL, 1974; RYWLIN, 1976)

Typ 1

(nach REITER)

- Anämien:
 - partielle Markatrophy (toxische Markschäden, Radiatio)
 - Aplastisches Syndrom
 - Hämolytische Anämien
 - Megaloblastäre Anämien
- Kollagenosen:
 - Sklerodermie
 - Erythrodermie
 - pcP (Felty-Syndrom)
 - Periarteriitis nodosa u.a. Vaskulitis-Formen
- Tumormyelopathie
- Hepatogene und nephrogene Markschäden

Typ 2

- Verschiedene Non-Hodgkin-Lymphome:
 - Immunozytome
 - Lymphozytisches Lymphom
- "Nodular Lymphoid Hyperplasia"

Typ 3

- Osteomyelopathien:
 - M. Paget
 - Verschiedene HPT-Formen (insbesondere sHPT mit CNI)
 - Verschiedene Osteoporose-Formen
- Myelofibrose- u. OMS-Syndrom
- Randreaktion von Tumormetastasen

Mischtyp 2/3

- M. Hodgkin
- Non-Hodgkin Lymphome (hoher Malignitätsgrad)

phagozytierenden System (74,91,131). Engere Beziehungen zu Markgranulomen von mehr oder weniger charakteristischem Aufbau finden sich bei Sarkoidose, Tuberkulose, infektiöser Mononucleose, Brucellose, Mycobakterien-Infektion, Berylliose, Lepra, Torulose, Histoplasmose und Leishmaniose, sowie bei malignen Lymphomen, Morbus Hodgkin, Leberzirrhose, Kollagenkrankheiten und nach allogener Knochenmarkstransplantation (5,3,67,72,80,83,84,85,154,167,173,182). Als allergischer Reaktionstyp, vor allem auf Ampizillin, Procainamid und Allopurinol, wird eine "eosinophilic fibrohistiocytic lesion" (166) beschrieben. Ihre Beziehung zur Mastzellgranulomatose ist Gegenstand der Diskussion (193). Das vermehrte Vorkommen von Gewebsmastzellen bei Entzündungsreaktionen im Knochenmark ist ebenso unbestritten, wie in seiner Bedeutung noch unbekannt (49,86,117,158,159,160,161,162). Eine Zusammenfassung der reaktiven Mastozytosen zeigt Tab.1.

Eine Mastzellgranulomatose des Knochenmarks findet sich bei systemischer Mastozytose in 85% der Fälle (19,21).

Die Knochenmarkeosinophilie ist regelmäßiger Bestandteil des "hypereosinophilen Syndroms", das auf Störungen der Immunreaktion zurückgeführt wird (25,169). Im Rahmen granulomatöser Veränderungen ist die Verbindung von eosinophil-lymphzelliger und mast-lymphzelliger Infiltration besonders bemerkenswert (19,38,168,169).

Die Koinzidenz von epitheloidzelligen Granulomen auch im Knochenmark und Lymphogranulomatose bzw. malignen Tumoren ist Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen. Ihre Deutung ist kontrovers. Zahlreiche Hinweise finden sich auf eine unspezifische, immunreaktiv-entzündliche Genese (16,30,31,64,119,124,172). Das Vorkommen von reaktiver Eosinophilie ist in der Tab.2 zusammengefaßt.

Bemerkenswert ist die Unterscheidung von Retikulin- und Kollagenfibrose (169) für die weitere Entwicklung der Myelofibrose und Osteomyelosklerose (22).

Die seröse Fettmarkatrophie kachektischer Individuen wird von RYWLIN gleichfalls zusammen mit entzündlichen Veränderungen gesehen. Ein sehr ähnliches Bild wird bei Anorexia nervosa beschrieben (42,71,130,156), aber auch als Folge

Tab. 2:

Reaktive Vermehrung von Eosinophilen im Knochenmark - Übersicht

nach

(BURKHARDT, 1970; RYWLIN, 1976)

Allergische Reaktionen:

- Herdförmige, diffuse Eosinophilie
- "Eosinophilic fibrohistiocytic lesion"
- Granulomatöse Markreaktion mit Eosinophilie

Parasitosen

Hauterkrankungen

Karzinome: ● mit/ohne Knochenmarkbefall

M. Hodgkin:

- mit/ohne Knochenmarkbefall

Non-Hodgkin Lymphome

Eosinophiles Granulom

Kollagenosen:

- Periarteriitis nodosa
- LEV
- Sklerodermie

Hypereosinophiliesyndrome:

- Eosinophile Pneumonie, Gastroenteritis, Prostatitis, Endokarditis

Familiäre Eosinophilie

- DD:
- Präleukose (Myeloblastenleukämie)
 - Eosinophilenleukämie

von Bestrahlung und Chemotherapie (45,55). Da als Folge der gelatinösen Markatrophie bei Anorexia nervosa ein Vitamin C-Mangel vermutet wird (3,93), ist eine verallgemeinerte Zuordnung solcher Veränderungen zur Myelitis zweifelhaft.

Fettzellnekrosen zeichnen sich durch die Makrophagen-Reaktion aus. Mit zunehmendem Einsatz von bioptischen Methoden haben sich auch die Mitteilungen über Knochenmarksparenchymnekrosen vermehrt (32,123,126,184). Dabei kommt entsprechend der Entstehungsgeschichte entweder eine Immunreaktion, vorzugsweise mit Vaskulitis, eine Sepsis oder eine sekundäre Makrophagen-Fibroblastenreaktion auf traumatische oder Infarkt-Nekrose in Betracht.

Die Markhämmorrhagie wird von RYWLIN als ein akut entzündliches Geschehen aufgefaßt, das im äußersten Fall bis zur Nekrose fortschreiten kann.

Die akute Markentzündung ist nach RYWLIN durch herdförmige fibrinoide Exsudate charakterisiert, die von polymorphkernigen Leukozyten durchsetzt sind. Fehlen die Leukozyten, so handelt es sich um eine "fibrinoide Myelitis". Diese Beschreibung erinnert an die "Fibrinsterne", die LENNERT (135) als den Beginn einer entzündlichen Markfibrose bezeichnet hat.

Die chronische Entzündung unterscheidet sich von der akuten durch zusätzliches Auftreten von Gewebsmastzellen, Plasmazellen und Lymphozyten. Beide Formen werden nach Chemotherapie und Bestrahlung beobachtet.

Entzündliche Gefäßveränderungen werden von RYWLIN eigens beschrieben. Nach BURKHARDT stellen sie das wichtigste Merkmal der akuten und chronischen Myelitis überhaupt dar, das den Entzündungsbegriff auf die genannten reaktiven Markveränderungen anzuwenden erlaubt (38,41).

Auch das vermehrte Vorkommen der verschiedenen Arten von immuninkompetenten Zellen im Knochenmark kann durch bioptische Untersuchungen besser beurteilt werden. Dies wurde für die Gewebsmastzellen und die eosinophilen Granulozyten bereits ausgeführt.

Die Häufigkeit von Lymphzellinfiltraten wird in der Aspirationszytologie mit 1 - 47%, im Obduktionsgut mit 21 - 62%

Tab.3:

Reaktive Plasmozytosen - Übersicht

nach

(ROHR, 1940, 1952; RYWLIN, 1976; HYUN, 1976)

Infektionskrankheiten, bakteriell, viral, u.a.:

- Pneumonien
- Tuberkulose
- Septische Zustände
- Typhus abdominalis
- Lues
- Chronische Pyelonephritis
- Kala Azar

Kollagenkrankheiten:

- Lupus erythematodes
- pcP
- Periarteriitis nodosa

Nichtneoplastische, hämatologische Erkrankungen:

- Eisenmangelanämie
- Megaloblastäre Anämie

Partielle/totale Markatrophie

- Hämolytische Anämie
- Toxische Markschäden (Agranulozytose)

Tumormyelopathien

- Karzinome
- M. Hodgkin

Randreaktion von Tumormetastasen

Leberzirrhosen

Diabetes mellitus

Sarkoidose

Allergische Reaktionen, Serumkrankheit

Unklares Fieber

(168) und in Biopsien mit 10% - 16% angegeben (129), mit zunehmender Häufigkeit im höheren Alter (33,58). HASHIMOTO et al. (99) klassifizierten vier Typen von Lymphzellinfiltraten nach dem Auftreten von Keimzentren und der Schärfe der Abgrenzung. Geringe Polymorphie der lymphoiden Zellen, die Beimengung von Retikulumzellen, der Kapillarreichtum, ein akzentuiertes Retikulinfasernetz und gelegentliche Keimzentren sowie die scharfe Abgrenzung unterscheiden Lymphfollikel von lymphzelligen Infiltraten (59). 1974 hat RYWLIN den Terminus der "nodular lymphoid hyperplasia" für den histologischen Befund von vier oder mehr Lymphzellinfiltraten in einer Markregion von ca. 80 mm² eingeführt (169). Die Abgrenzung gegenüber niedrig malignen Lymphomen gelingt mitunter nur mit Immunmarkierung (21,59).

Eine reaktive, polyklonale Vermehrung von Plasmazellen zeichnet fast alle der bisher erwähnten entzündlichen Markveränderungen aus (49). Schon ROHR hat die Plasmazellvermehrung als die häufigste Reizform des Knochenmarks angesehen (162). Über das literaturkundige Vorkommen von reaktiver Plasmozytose gibt Tab.3 Auskunft. Plasmozytosen bilden sich nach Ablauf der verursachenden Krankheit oder Störung zurück. Die immunologische Bedeutung geht aus der Beziehung der Plasmazellvermehrung im Knochenmark und der Vermehrung von Immunglobulinen im Blutserum hervor (9); die bevorzugte perikapilläre und adventitielle Lokalisation der Plasmazellen deutet in die gleiche Richtung (4, 36,41,42). Reaktive Plasmozytosen werden in der Literatur zusammenfassend beschrieben (17,69,87,112,125,169). Nach HYUN war die reaktive Plasmozytose öfter mit Lymphfollikeln und Lipidgranulomen vergesellschaftet, was von den Autoren als Ausdruck einer allgemein gesteigerten Reaktionsbereitschaft des Knochenmarks gedeutet wird. Die stärkste reaktive Plasmazellvermehrung fanden sie bei Leberzirrhosen, entzündlichen und infektiösen Allgemeinerkrankungen, Diabetes mellitus, Karzinomen und Eisenmangelanämien. Plasmozytose gehört sowohl zur diabetischen Osteomyelopathie (20,151) als auch zu den hyperergischen Mesenchymkrankheiten (37,38,41,44), der Tumormyelopathie

(26,52,79,94,132,192) und der Knochenmarksinsuffizienz (46,63,97,141,191). Ihre Unterscheidung von Myelom-Frühestadien wird durch die Feststellung einer Kern-Zytoplasma-Reifungsdissoziation, der Bevorzugung der bälkchennahen Markkräume, das Vorkommen in Grüppchen ohne Beziehung zu Markkapillaren, die Beobachtung von gesteigerter Osteoklasie (96) und den immunhistologischen Nachweis von monoklonaler Immunglobulinproduktion (21) bei der letzteren Gruppe erleichtert.

2.3. Literaturübersicht-Zusammenfassung

Vor allem bioptische Untersuchungen haben neuerdings zur Kenntnis der verschiedenen Formen entzündlicher Knochenmarkreaktionen (Myelitis) beigetragen. Alle Zellelemente der Entzündung sind auch im Normalfall im Knochenmark vertreten. Dieser Umstand, zusammen mit der Häufigkeit und Vielgestaltigkeit ihrer strukturellen Varianten erschwert die Abgrenzung der Myelitis von rein reaktiven oder regulativen Verschiebungen der beteiligten Zellen; sie erschwert auch die Bewertung einer Entzündungsreaktion als prognostisches Kriterium bei den zahlreichen endogenen und exogenen Krankheiten oder Schädigungen, in deren Verlauf sie beobachtet wird. Ihre verschiedenen Strukturformen werden nur in einem Teil der Fälle zurückgebildet, in anderen Fällen führen sie zu Markfibrosen oder aplastischer Anämie, in wieder anderen Fällen begleiten sie maligne Prozesse. Über die selbständige prognostische Bedeutung dieser als Knochenmarkstromareaktion zusammengefaßten Veränderungen und über ihren Einfluß auf die sie verursachenden Krankheiten ist so gut wie nichts bekannt.

Beschreibung entzündlicher Markreaktionen in der Literatur
und Vergleich mit der vorgeschlagenen Nomenklatur

Allgemeine Pathologie	Entsprechende Formen der Knochenmarksreaktion (MR)	ROHR (1940, 1952)	RYWLIN (1976)
<u>Akute Entzündung:</u>	EXSUDATIV-NEKROTISIERENDE MR		-acute inflammation -vascular lesion -marrow hemorrhage
<u>Chronische Entzündung:</u> <u>atrophierende Form</u>	EXSUDATIV-ATROPHIERENDE MR	"Fettmarkhyperplasie" mit interstitieller Myelitis	-chronic inflammation -serous atrophy of fat -fat necrosis
hyperplastische Form	LEUKÄMOIDE MR (Megakaryopoiese, Granulopoiese, Eosinophilie-Syndrom)	reaktive Vermehrung von Granulozyten und Eosinophilen	-granulocytic hyperplasia -leukemoid reaction -increase in megakaryocytes
fibrosierende (sklerosierende) Form	FIBROSIERENDE (SKLEROSIERENDE) MR	- "Retikulofibrose" als Defektheilung einer chron.-interst. Myelitis - "Retikulofibrose" als general. neoplast. Prozess	-malignant myeloid sclerosis
proliferative Form	GEMISCHTZELLIG-HYPER- ERGISCHE MR (gemischte Vermehrung von Plasmaz., Mastz., Eos.)	"Pseudohyperplasie" des Markretikulum (plasmazytärer, mastozytärer, lymphozytärer Typus)	-increase in plasma cells, mast cells, eosinophils
granulomatöse Form (als Sonderform der proliferativen Entzündung)	GRANULOMATÖSE MR (Riesenzell-, Speicherzell-, kl. Epitheloidzell-, Lymphozytenr. Granulome, infiltr. Granulomgewebe, Mastzellgranulomatose)	Knochenmark-Granulome	-granulomatous lesions (lipid granulomas, sarcoidlike granulomas, eosinophilic fibrohistiocytic lesions, caseating granulomas, focal granulomatous myelitis)

C. Material und Methoden

1. Patientengut und bioptische Methoden

Patientengut: Unter den ca. 25.000 Knochenmarkbiopsien, die in den Jahren 1964-1981 in der Abteilung für Knochenmarkdiagnostik aufgearbeitet und befundet worden sind, befinden sich 3910 Biopsien mit vorwiegend reaktiven Veränderungen. Nach Ausschluß der Patienten mit verhältnismäßig geringgradiger Merkmalsausprägung der entzündlichen Reaktion, ungenügenden klinischen Angaben oder technisch mangelhafter Materialbeschaffenheit wurden 520 Patienten im Rahmen dieser Arbeit berücksichtigt. Bei 78 Patienten lagen bis zu 3 Kontrollbiopsien vor. Die weitere Aufteilung des Patientenguts zeigt Tab.5. Als Normalkollektiv dienten Knochenmarkbiopsien von 158 gesunden Personen verschiedener Altersstufen.

Bioptische Methoden: Insgesamt wurden 612 Beckenkammbiopsien ausgewertet. Davon waren 557 (91%) durch Myelotomie am vorderen Beckenkamm (34,39,42) entnommen worden. Die durchschnittlich auswertbare Probengröße betrug 18x4 mm (minimale Größe 8x4 mm). Die restlichen 55 Biopsien (9%) waren mittels JAMSHIDI-Nadel am hinteren Beckenkamm entnommen worden (115). Der geringe Biopsiedurchmesser von 1,5-2 mm sowie häufige Quetschungsartefakte bedingten bei dieser Biopsiemethode eine erhebliche Quote nicht verwertbaren Materials. Die minimale auswertbare Biopsiegröße betrug 10x2 mm.

2. Verarbeitung der Biopsien

Nach Fixierung in Methanol-Formol-Lösung wurden die Gewebeproben unentkalkt in Methacrylat eingebettet (39,40,189). Die Semidünnschnitte von 3 μ Dicke wurden serienmäßig nach folgenden Methoden gefärbt: Gallaminblau-Giemsa, Gomöri, Ladewig, PAS und Berliner-Blau. Bei speziellen Fragestellungen wurde das gesamte Biopsiematerial in Serienschnitten aufgearbeitet.

3. Histologische Auswertung

Sämtliche Präparate dieser Arbeit wurden quantitativ und semiquantitativ ausgewertet. Die untersuchten strukturellen Parameter sind in Tab.8 sowie in Abb.1 aufgeführt.

Quantitative Methoden: Prozentuale Volumenanteile von Zellmark, Fettmark, Spongiosa, Osteoid, Ödem Sinus, Fibrose, Geflechtknochen und Infiltrat wurden mit Hilfe des Punktezählverfahrens nach HENNING (100,106,107,113) ermittelt. Mit dieser Zählmethode wurde eine Objektoberfläche von mindestens 20 mm² bei 80-facher Vergrößerung mit dem Integrationsokular I der Fa. ZEISS ausgewertet. Dabei ist eine Umrechnung der gemessenen Flächenanteile in Volumenanteile gestattet.

Semiquantitative Methoden: 45 histologische Parameter, die sich größtenteils quantitativ nicht eindeutig erfassen ließen (z.B. Reifegrad von Zellen, Fibrosegrad, Granulomtyp) wurden in Klassen eingeteilt und als klassifizierte Merkmale statistisch ausgewertet.

4. Erhebung katamnestischer Daten

In sämtlichen Fällen wurden die mit der Biopsie zugesandten Angaben verwertet. Darüber hinaus standen die Krankengeschichten der Patienten aus dem Bereich der Münchner Universitätskliniken unmittelbar zur Verfügung. Die zuständigen Archive auswärtiger Kliniken wurden mit der Bitte um Ergänzung der klinischen Angaben, abschließende Arztbriefe und Verlaufsberichte, angeschrieben. Dieser Bitte wurde in 74% der Anfragen entsprochen.

Die Erfassung der Überlebenszeiten erwies sich aufgrund der Datenschutzbestimmungen als organisatorisch schwierig. Durch schriftlichen und persönlichen Kontakt mit Krankenhäusern, Krankenkassen und Einwohnermeldeämtern im ganzen Bundesgebiet gelang es, die Überlebenszeiten von 77% der Patienten zu ermitteln. Als Grundlage für die Berechnung der Überlebenszeit ab Biopsie (Monate) diente die Information, ob der Patient zum Zeitpunkt der Anfrage

noch lebte bzw. wann er verstorben war.

5. EDV-gerechte Datenerfassung

Der nachfolgende Datenerfassungsbogen, Ergebnis zweijähriger Erprobung, diente zur Primärerfassung aller im Rahmen der Studie interessierenden Angaben und Befunde in einer für die Übertragung auf Lochkarten geeigneten Form (Abb.1).

6. Statistische Auswertung

Die technische Auswertung des Datenmaterials wurde mit einer Datensichtstation (Typ 8160, System Transdata 810) mit Anschluß über Wählleitung an die Rechenanlage Arabellastraße - ab 8/1982 über Standleitung an das Rechenzentrum der GSF, Neuherberg - (Siemens 7.760, Betriebssystem 2000, Version 510) durchgeführt. Als Programmsystem wurden BMDP (Biomedical Computer Programs) wegen ihrer medizinisch orientierten, statistisch umfangreichen und flexiblen Anwendbarkeit (28) gewählt.

Folgende zwei Programme wurden für die statistische Auswertung des Datenmaterials bevorzugt eingesetzt:

- P2D -Detaillierte Datenbeschreibung:
 Anzahl der Fälle, Histogramm, Mittelwert, Standardabweichung, Medianwert, häufigster Wert, Extremwerte, Schiefe und Exzess, Häufigkeitsverteilung.
- P1L -Überlebenstabellen und Überlebensfunktionen:
 Anzahl verstorbener und noch lebender Patienten in jeder Gruppe. Aufteilung der Patienten in Intervalle mit Angabe der Überlebenswahrscheinlichkeit. Überlebenszeiten (Monate) der 75., 50. (medianen) und 25. Quantile, gleichzeitige Darstellung kumulativer Überlebenskurven der verschiedenen untersuchten Patientengruppen, Anwendung zweier Vergleichsstatistiken:

 BRESLOW-Test: berücksichtigt vor allem Werte in

der ersten Hälfte der Überlebenskurve, also Kurzzeitbeobachtungen (29).

MANTEL-COX-Test: untersucht vorzugsweise Werte innerhalb der zweiten Hälfte der Überlebenskurve, also Langzeitbeobachtungen (146).

7. Erläuterungen zu den in der Arbeit vorkommenden Tabellen und Grafiken

Basisstatistik klinischer und histologischer Daten:

Bei der tabellarischen Zusammenstellung der ausgewerteten Daten wurden nur klinisch und histologisch herausragende Befunde berücksichtigt. Die Prozentangaben für die verschiedenen entzündlichen Markreaktionen beziehen sich auf die für jede einzelne Variable angegebene Patientenzahl. Bei Angabe von Median- bzw. Mittelwerten ist die jeweilige Standardabweichung angegeben.

Tabellen über prognostisch wichtige Kriterien:

Einen Überblick über sämtliche bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit untersuchten Parameter gibt Tab.9. Bei der Besprechung der Ergebnisse sind lediglich die prognostisch wertvollen histologischen und klinischen Kriterien angeführt. Für jeden Parameter ist dabei die Fallzahl einzeln angegeben. In der Auswertung wird im allgemeinen die mediane Überlebenszeit (Zeitpunkt, an dem noch 50% der Patienten leben) ab Biopsiedatum angeführt. Bei prognostisch günstiger einzuschätzenden Kriterien wurde wegen der besseren Überschaubarkeit die 75%-Überlebenszeit nicht angegeben. Die Vergleichsstatistik der Untergruppen berücksichtigt sowohl den BRESLOW- als auch den MANTEL-COX-Test. Bei genügend großen Fallzahlen wird in der Regel ein p-Wert von 0,05 als "signifikant", ein p-Wert von 0,01 als "deutlich signifikant" interpretiert.

Überlebensstatistiken:

Die in den Graphiken dargestellten kumulativen Überlebenskurven sind maßstabsgetreue Verkleinerungen der Originalausdrucke. Die Überlebenszeit ab Biopsiedatum (Monate) ist auf der Abszisse aufgetragen. Im Begleittext sind Gruppen-

bezeichnungen, Fallzahlen sowie die 75., 50. (mediane) und 25. Quantile der Überlebenszeiten angegeben. In die Vergleichsstatistiken gehen sämtliche Untergruppen innerhalb der Überlebenstafel ein.

Tab.5: Patienten- und Biopsiegut

Patientengut

Patienten mit histologischer Diagnose "Myelitis"	520 (insgesamt 3.910)
Patienten mit Kontrolle des histologischen Befundes	78

Biopsiegut

Anzahl ausgewerteter Beckenkammbiopsien	612
Anzahl der Kontrollbiopsien in 78 Fällen	92
Beckenkammbiopsien des Normalkollektivs	158

Biopsiemethode

Myelotomie	557
Jamshidi-Nadel	55

I	Z	7	9	11	12	14	16	19	23	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43
M	N		L	A	S	H	L	T	B	P	M	M	S	S	E	B	L	M	
H	U	O	L	E	B	B	E	H	L	R	Y	E	T	E	O	A	Y	A	
M		C	T	X	E	E	U	R	A	O	E	T	A	G	S	A	M	N	I

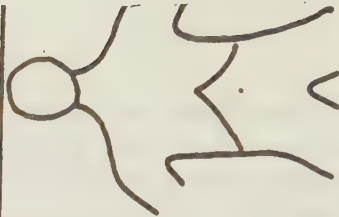
44	47	50	53	56	58	60	62	64	65	66	67	69	71	73	75	77	79
R E E T	B K S 1	B K S 2	F E	B I L	C K R E L	P H O	A L P H	A T L	L D I	A L L	A L L	A L L	A L L	A L L	B E T	G A M	

1	2	7	9	13	17	21	22	23	24	25	26	27	28	29	32	33	34	35	38	39	40
M	N	L	I	I	I	T	O	P	P	K	B	B	B	B	G	S	A	K	B	S	D
H	M	O	G	G	G	U	A	E	E	D	E	E	E	E	E	T	L	D	E	F	M
		C	A	G	M	X	U	T	T	S	S	S	S	S	S	T	L	L	S	E	A

41	43	45	47	49	51	52	53	54	55	58	59	60	61	64	65	66	67	68	69	72	75	76	77	79
K	L	S	H	S	S	A	Z	O	H	T	M	S	D		C	R	S	T	U		V	B	D	
N	N	P	P	O	T	U	C	R	I	H	O	C	A		O	T	P	R	E		E	I	A	
O		L	P	N	P	E	H	C	S	E	N	H	U		R	R	H	L	H	B	R	O	U	

[illegible]

43	46	47	50	55	57	58	61	63	64	65	66	69	70	71	72	73	75	77	80
A	V	S	J	F	P	M	M	M	P	S	G	R	F	K	N	A			
R	S	J	N	A	L	A	A	P	P	H	I	A	E	K	N	A			
	A	S	T	S	Z	I	S	A	A	A	D	A	V	N	A				



HISTOLOGIE

Tab.6: Aufschlüsselung der ausgewerteten klinischen Daten
(Lochkarte 1)

X = klassifizierte Merkmale

Nummer	Abkürzung	Beschreibung
1	ALT	Alter (Jahre)
2	SEX	X Geschlecht
3	HB	Hämoglobin (g/dl)
4	HBE	Korpuskulärer Hämoglobingehalt (pg)
5	LEU	Leukozyten (1000/mm ³)
6	THR	Thrombozyten (1000/mm ³)
7	BLA	Myeloblasten (%)
8	PROM	Promyelozyten (%)
9	MYE	Myelozyten (%)
10	MET	Metamyelozyten (%)
11	STAB	Stabkernige Gran. (%)
12	SEG	Segmentkernige Gran. (%)
13	EOSB	Eosinophile Gran. (%)
14	BAS	Basophile Gran. (%)
15	LYM	Lymphozyten (%)
16	MONO	Monozyten (%)
17	PAT	X Pathologische Zellen im peripheren Blutaussstrich
18	RET	Retikulozyten (%)
19	BKS 1	Blutkörperchensenkung (1.Stunde)
20	BKS 2	Blutkörperchensenkung (2.Stunde)
21	FE	Eisen (Serum, µg/100 ml)
22	BIL	Gesamtbilirubin (Serum, mg/100 ml)
23	KREA	Kreatinin (Serum, mg/100 ml)
24	CAL	Kalzium (Serum, mval/l)
25	PHO	Phosphat (Serum, mg/100 ml)
26	ALP	X Alkalische Phosphatase (Serum, U/l)
27	TRA	X Transaminasen (Serum, U/l)
28	LDH	X Laktat-Dehydrogenase (Serum, U/l)
29	EIW	Gesamtprotein (Serum, g/100 ml)
30	ALB	Albumin (%)
31	AL 1	α ₁ -Globulin (%)
32	AL 2	α ₂ -Globulin (%)
33	BET	β-Globulin (%)
34	GAM	γ-Globulin (%)

Tab.7: Aufschlüsselung der ausgewerteten klinischen Daten
(Lochkarte 2)

X = klassifizierte Merkmale

Nummer	Abkürzung	Beschreibung
35	IGA	Immunglobulin A (Serum, mg/dl)
36	IGG	Immunglobulin G (Serum, mg/dl)
37	IGM	Immunglobulin M (Serum, mg/dl)
38	TOX	X Knochenmarktoxische Substanzen vor Biopsie
39	BLU	X Blutungszeit
40	QUI	X Prothrombin-Index
41	PTT	X Partielle Thromboplastin-Zeit
42	PAR	X Paraprotein-Typ
43	KET	X Leichtkette
44	BJ	X Bence-Jones-Protein
45	BES	X Besonderheiten
46	KD 1	X Klinische Verdachtsdiagnose
47	GES	X Zuverlässigkeit der Diagnosestellung
48	STA	X Klinisches Stadium
49	ALL	X Allgemeinsymptome
50	KD 2	X Klinische Enddiagnose
51	BEF	X Leitbefund
52	SYM	X Leitsymptom
53	JAHR	X Zeitlicher Abstand zwischen Erstsymptomatik und Zeitpunkt der Studie bzw. Tod (Jahre)
54	KNO	X Skelett-Veränderungen
55	KNX	X Skelett-Untersuchungsmethode
56	LNN	X Lymphknoten-Veränderung
57	LNx	X Lymphknoten-Untersuchungsmethode
58	SPL	X Milz-Veränderungen
59	SPX	X Milz-Untersuchungsmethode
60	HEP	X Leber-Veränderungen
61	HEX	X Leber-Untersuchungsmethode
62	SON	X Sonstige Organe - Veränderungen
63	SOX	X Sonstige Organe - Untersuchungsmethode
64	STP	X Sternalpunktion-Befund
65	AUE	X Hämatologische Spezialuntersuchungen
66	ZCH	X Zytochemie-Befund
67	ORG	X Histologisch untersuchtes Organ
68	HIS	X Histologie-Befund
69	THE	X Therapie vor/nach Biopsie
70	MONT	X Zytostatische Monotherapie
71	SCHT	X Zytostatische Schematherapie
72	DAUT	X Therapie-Dauer (Monate)
73	COR	X Glukokortikoid-Therapie
74	STR	X Strahlentherapie
75	RPH	X Radiophosphorthherapie
76	SPLE	X Splenektomie
77	UEB	X Überleben zum Zeitpunkt der Studie
78	UEBZ	X Überlebenszeit ab Biopsie (Monate)
79	VER	X Patientennummer bei Kontrollbiopsien
80	BIO	X Biopsienummer bei Kontrollbiopsien
81	DAUV	X Zeitlicher Abstand von der Erstbiopsie
82	DAUSM	X Zeitraum vom ersten Symptom bis zur Biopsie (Monate)

Tab.8: Aufschlüsselung der ausgewerteten histologischen Merkmale
 (Lochkarte 3)

X = klassifizierte Merkmale

Nummer	Abkürzung	Beschreibung
83	ZYL	X Biopsiegüte
84	HD 2	X Histologische Nebendiagnose
85	BEFA	X Bioptisch nachweisbarer Knochenmarkbefall
86	TYP	X Untergruppierung der histologischen Diagnose
87	REA	X Übergeordnete histologische Diagnose
88	UEKH	X Übereinstimmung zwischen Klinik und Histologie
89	KNOZ	Spongiosa (Vol%)
90	ZEL	Zellmark (Vol%)
91	FET	Fettmark (Vol%)
92	OST	Osteoid (Vol%)
93	FAS	Fasern (Vol%)
94	SIN	Sinus (Vol%)
95	OED	Ödem (Vol%)
96	INF	Infiltrat (Vol%)
97	GEF	Geflechtknochen (Vol%)
98	ERY	X Erythropoiese, Menge
99	ERR	X Erythropoiese, Reife
100	GRA	X Granulopoiese, Menge
101	GRR	X Granulopoiese, Reife
102	EOSM	X Eosinophile Granulozyten, Menge
103	MEG	X Megakaryopoiese, Menge
104	MER	X Megakaryopoiese, Reife
105	ATYM	X Atypie der Megakaryozyten
106	ARTM	X Arteriellles Gefäßsystem, Menge
107	ARTE	X Arteriellles Gefäßsystem, Entzündungszeichen
108	PAS	X Arteriellles Gefäßsystem, PAS (+)-Niederschläge
109	VAS	X Kapillaren, Entzündungszeichen
110	SIN	X Sinus, Menge
111	WAN	X Sinus, Wandveränderung
112	LUM	X Sinus, Gefäßlichtung
113	INT	X Typ des interstitiellen Ödems
114	LOK	X Lokalisation des interstitiellen Ödems
115	HAEM	X Ausmaß der Hämorrhagie
116	NEK	X Nekrotische Parenchymzellen
117	FAM	X Fasern, Menge
118	FAL	X Fasern, Lokalisation
119	FAQU	X Fasern, Qualität
120	LZI	X Lymphzellinfiltrat, Typ
121	PLA	X Plasmazellen, Menge
122	RUS	X RUSSELL-Körperchen
123	PLAL	X Plasmazellen, Lokalisation
124	MAS	X Gewebsmastzellen, Menge
125	MASL	X Gewebsmastzellen, Lokalisation
126	MPS	X Histiozyten, Menge
127	PHA	X Grad der Histiophagozytose
128	SID	X Hämosiderinspeicherung
129	GRAT	X Granulom, Typ
130	GRAV	X Granulom, Anzahl
131	GRAL	X Granulom, Topographie
132	RAN	X Randreaktion des Granuloms
133	FETL	X Fettmark, Lokalisation
134	KNV	X Beschreibung der Spongiosastruktur
135	KNZ	X Beschreibung des Knochenumbaus
136	KAES	X Besonderheiten im Granulombereich

Tab.9: Bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit unter-
suchte Parameter

Histologische Parameter	Klinische Parameter
1 Zellmark (Vol%)	1 Geschlecht
2 Fettmark (Vol%)	2 Alter
3 Ödem (Vol%)	3 Hämoglobin
4 Erythropoiese (semiquantitativ)	4 Leukozyten
5 Granulopoiese (")	5 Thrombozyten
6 Megakaryopoiese (")	6 Milzgröße
7 Atypische Megakaryozyten	7 Lebergröße
8 Gehalt an Plasmazellen	8 Lymphadenopathie
9 Gehalt an Mastzellen	9 Leitbefund
10 Anwesenheit von Lymphzellinfiltraten	10 Leitsymptom
11 Art der Histiophagozytose	11 BKS
12 Gehalt an Hämosiderin	12 Dauer von der Erstsymptoma- tik bis zur Biopsie
13 Beschaffenheit des Interstitium	13 B-Symptomatik
14 Ödemlokalisation	
15 Grad der Hämorrhagie	
16 Wandveränderungen arterieller Kapillaren	
17 Arterien, Arteriolen (semiquantitativ)	
18 Wandveränderungen der Marksinus	
19 Marksinus (semiquantitativ)	
20 Inhalt der Sinuslumina	
21 Knochenvolumen	
22 Knochenumbau	
23 Parenchymzellnekrosen	
24 Granulomtyp	
25 Granulomanzahl	
26 Granulomlokalisation	
27 Randreaktion der Granulome	
28 Typ der exsudativen Myelitis	
29 Fasern (Vol%)	
30 Faserqualität (Fibrose °I, II, III)	
31 Faserlokalisation	

D. Ergebnisse

a. Die granulomatöse Markreaktion

1. Histologie

1.1. Definition

Sechs verschiedene Granulomtypen ließen sich voneinander abgrenzen: Riesenzellgranulome, Speicherzellgranulome, reine Epitheloidzellgranulome, lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome, Mastzellgranulome und flächenhaft infiltrierende, nicht rundlich begrenzte granulomatöse Strukturen.

Riesenzellgranulome wiesen als charakteristisches Merkmal meist multiple, teils konfluierende Riesenzellen mit vielen Kernen, oft nach Art Langerhansscher Riesenzellen auf. Randreaktion mit Fibrosierung, gelegentliche zentrale Nekrosen und erheblicher Größendurchmesser waren in der Regel weitere Kriterien.

Speicherzellgranulome bestanden vorwiegend aus großleibigen Histiozyten, die im teils konfluierenden Zytoplasma proteinartige Substanzen einlagerten. Mehrkernige Riesenzellen fehlten auch bei multiplem Granulomnachweis, gelegentlich traten zentrale Nekrosen auf, Epitheloidzellen fehlten meist.

Reine Epitheloidzellgranulome traten erst bei stärkerer Vergrößerung deutlich hervor und beschränkten sich auf kleinherdige, unregelmäßig konfigurierte Ansammlungen typischer epitheloider Zellverbände.

Lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome waren nach Art von Lymphzellinfiltraten strukturiert, zeigten dabei aber - vorzugsweise im Zentrum - mehr oder weniger zahlreiche Epitheloidzellen und atypische Retikulumzellen, rege Kapillarsprossung, selten zentrale Nekrosen.

Mastzellgranulome waren in einem Fall differentialdiagnostisch zunächst der Gruppe der lymphozytenreichen Epitheloidzellgranulome zugeordnet worden. Erst anlässlich der empfohlenen Kontrollbiopsie waren die vorher ausnahmslos degranulierten Gewebsmastzellen histolo-

gisch einzuordnen. Vereinzelte Epitheloidzellen, perifokale Infiltrate reifer Lymphozyten, rege Kapillarsprossung und Retikulinfaservermehrung waren weitere histologische Kriterien.

Flächenhaft infiltrierendes Granulomgewebe mit großflächiger Durchsetzung der Markräume, eingebettet in ein meist dichtes Retikulinfasernetz, lenkte trotz des Fehlens pathognomonischer Sternbergscher Riesenzellen den Verdacht stets auf das Vorliegen einer Lymphogranulomatose. Reichliches Vorkommen von Lymphozyten, Epitheloidzellen, Fibroblasten und Endothelzellen waren die Regel. In den Stufenschnitten der Biopsie ließ sich niemals der Nachweis pathognomonischer Hodgkin- oder Sternbergscher Riesenzellen erbringen.

1.2. Größe, Anzahl, Lokalisation und Randreaktion

Wie aus Tab.10 hervorgeht, beanspruchten von den klassischerweise rundlich konfigurierten Granulomen lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome und Riesenzellgranulome das größte Infiltratvolumen vor den Speicherzellgranulomen. Damit übereinstimmend traten diese 3 Typen vorwiegend multipel auf, während reine Epitheloidzellgranulome als einziger Typ vorwiegend solitär in der durchschnittlichen Biopsiefläche von 72 mm² angetroffen wurden.

Die großen Herde infiltrierenden Granulomgewebes zeigten stets Konfluenz, was nur noch vereinzelt bei Fällen mit multiplen Riesenzellgranulomen vorkam.

Eine bestimmte Lokalisationstendenz bestand für einzelne Granulomtypen nicht, doch läßt sich festhalten, daß sie vorzugsweise inmitten des myeloischen Parenchyms oder subendostal, seltener in Beziehung zu Markgefäßen lokalisiert waren. Infiltrierendes granulomatöses Gewebe breitet sich vorwiegend in regionaler Anlehnung an die Knochenbälkchen aus.

Zentrale Nekrosen fanden sich insgesamt selten, bei Riesenzell-, Speicher- und lymphozytenreichen Epitheloidzell-

Tab. 10:

Histologische Differentialdiagnose der GRANULOMATÖSEN MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Infiltrat (Vol%)	3,6 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,9	1,3 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,6	12,6 $\pm$ 6,3
Granulom-Vorkommen:					
solitär	24%	36%	64%	28%	0%
multipel	68%	64%	36%	72%	0%
Konfluenz	8%	0%	0%	0%	100%
Granulom-Lokalisation:					
endostal	38%	36%	39%	26%	25%
gefäßbezogen	3%	9%	0%	9%	0%
im Parenchym	24%	36%	58%	46%	0%
Mischbild	35%	18%	3%	19%	75%
Besonderheiten:					
zentrale Verkäsg.	14%	9%	0%	5%	0%
interstitielles					
Hyalin	11%	9%	17%	0%	0%
Randreaktion:					
fehlend (0)	11%	9%	39%	16%	37%
lymphozytär (1)	37%	36%	61%	44%	25%
eosinophil (2)	9%	9%	0%	16%	13%
(1) + (2)	14%	27%	0%	5%	25%
gemischtzellig	23%	18%	0%	19%	0%
faserig	6%	0%	0%	0%	0%

granulomen. Kleine Epitheloidzellgranulome zeigten den größten Anteil an interstitiellen Hyalinablagerungen, im Gegensatz dazu konnte im Fall der Mastzelldegranulation das Auftreten von Charcot-Leyden-Kristallen als differentialdiagnostisches Kriterium der Mastzellgranulomatose verwandt werden.

Granulome ohne entzündliche Randreaktion waren selten, am häufigsten fehlte der Randsaum bei kleinen Epitheloidzellgranulomen, doch auch diese wiesen in der Mehrzahl einen schmalen lymphozytären Randwall auf. Die rein lymphozytäre Randreaktion war am häufigsten, gefolgt von gemischtzelligen, eosinophil-lymphozytären, rein eosinophilen und überwiegend faserigen Randreaktionen, die ausschließlich bei Riesenzellgranulomen auftraten.

1.3. Häufigkeit

Insgesamt wurden 131 Fälle mit granulomatöser Markreaktion untersucht. Im Gegensatz zu den drei anderen Typen waren Speicherzellgranulome (n=11) und infiltrierendes Granulomgewebe (n=8) selten. Die Mastzellgranulomatose wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht, der beobachtete Fall wurde erst in einer Kontrollbiopsie aufgedeckt. Alle übrigen Fälle (n=54) waren von vorneherein als solche diagnostiziert und deshalb nicht in die Studie aufgenommen worden. Den überwiegenden Anteil stellten lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome, Riesenzellgranulome und reine Epitheloidzellgranulome (zusammen 109 Fälle). Bezogen auf das Biopsiematerial von ca. 25.000 Fällen kann die Häufigkeit der granulomatösen Markreaktion mit 0,6% angegeben werden (Mastzellgranulomatose ausgenommen).

1.4. Verhalten der Myelopoiese

Der ermittelte Anteil des Zellmarks lag bei allen Granulomformen im Normbereich (s. Tab.11). Die Myelopoiese zeigte unwesentliche Abweichungen: mäßige Reduktion und Reifungshemmung der Erythropoiese, eher Vermehrung der

ausreifenden Granulopoiese und Megakaryopoiese. Eine zusätzliche Eosinophilie des Marks fand sich bei lymphozytenreichen Epitheloidzellgranulomen mit 67% am häufigsten, lag auch sonst bei Werten um 50% bis auf die Gruppe der kleinen Epitheloidzellgranulome, die in 41% der Fälle mit einer Eosinophilie einhergingen (s. Tab.11).

1.5. Verhalten des spongiösen Knochens

Die in Volumenprozent ermittelten Werte für die lamina spongiosa waren für die Gruppe der Riesenzellgranulome grenzwertig erniedrigt, in den anderen Gruppen entsprachen sie einer mäßigen Osteopenie, die bei infiltrierenden Granulomgeweben am deutlichsten ausgeprägt war. In Übereinstimmung damit stand die Beobachtung, daß sich dieser Granulomtypus im Ausbreitungsmodus entlang der subendostalen Marksinus orientierte. Diese Gruppe verzeichnete auch den höchsten Anteil an überwiegend osteoblastischer Knochenumbauteigerung (63%), der in den vier anderen Gruppen fast einheitlich bei 40% lag (s. Tab.12).

1.6. Verhalten des Markstromas

Arteriellles Gefäßsystem:Die Anzahl arterieller Kapillaren war beim Typ des infiltrierenden Granulomgewebes im Sinne eines Granulationsgewebes vermehrt und lag sonst im Normbereich. Endothelverquellung mit begleitender Plasmozytose imponierte ohne Unterschied des Granulomtyps ausnahmslos in allen Gruppen. Kapillarnekrosen - als Zeichen der höchst floriden Entzündung - fanden sich in keinem einzigen Fall. Ob die seltenen eosinophil-lymphzelligen Infiltrate angeschnittene Randwälle perivaskulär gelegener Granulome darstellen oder ob sie als morphologisches Äquivalent einer Kapillaritis aufzufassen sind, muß offen bleiben.

An den Arteriolen und großen Markarterien waren in allen Gruppen vorwiegend Normalbefunde oder degenerative Ver-

Tab. 11:

Hämatopoiese bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Zellmark (Vol%) (a)	34,0 $\pm$ 1,7	43,0 $\pm$ 8,4	35,0 $\pm$ 3,5	38,5 $\pm$ 2,3	42,0 $\pm$ 6,4
Erythropoiese:					
vermindert	32%	18%	26%	44%	38%
normal	39%	46%	58%	44%	50%
vermehrt	29%	36%	16%	12%	12%
Reifungshemmung	50%	36%	16%	42%	63%
Granulopoiese:					
vermindert	37%	0%	23%	30%	50%
normal	39%	64%	52%	33%	0%
vermehrt	18%	27%	23%	30%	50%
leukämoid	6%	9%	2%	7%	0%
Reifungshemmung	34%	18%	29%	37%	38%
Eosinophile Granulozyten:					
vermindert	10%	0%	7%	0%	0%
normal	37%	36%	52%	33%	50%
vermehrt	40%	55%	35%	58%	37%
stark vermehrt	13%	9%	6%	9%	13%
Megakaryopoiese:					
vermindert	13%	0%	6%	9%	13%
normal	50%	55%	52%	44%	50%
vermehrt	34%	36%	42%	42%	37%
leukämoid	3%	9%	0%	5%	0%
Reifungshemmung	34%	18%	26%	51%	13%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

Tab.12:

Spongiöser Knochen bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Spongiosa (Vol%) (a)	23,0 $\pm$ 2,0	20,5 $\pm$ 4,6	19,5 $\pm$ 2,9	18,5 $\pm$ 1,2	18,0 $\pm$ 1,7
Spongiosastruktur					
normal	47%	46%	42%	40%	38%
Osteopenie	53%	36%	52%	58%	62%
Osteosklerose	0%	18%	6%	2%	0%
Knochenumbau					
keine Steigerung	63%	54%	61%	63%	37%
OB $\uparrow$	11%	9%	10%	7%	50%
OK $\uparrow$	5%	0%	10%	5%	0%
OB + OK $\uparrow$	21%	37%	19%	25%	13%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

änderungen zu erheben. Endothelverquellung und Nekrosen im Sinne einer begleitenden Vaskulitis waren am Gefäßsystem des nicht involvierten Marks bei infiltrierenden Granulomgeweben am häufigsten und erinnerten schon deswegen an die histologischen Befunde der sogenannten Tumormyelopathie (s. Tab.13).

Marksinussystem: Lediglich neben infiltrierenden Granulomgeweben fand sich in der Mehrzahl der Fälle eine Abnahme der Marksinus. Dagegen war die Wandstruktur der Sinusoide meist nicht erhalten, es überwogen Endotheldissoziation, auch in Kombination mit Wandektasie, die seltener isoliert auftrat. Eine Hyperämie des Marksinussystems trat vor allem bei den Gruppen der Speicherzell- und Epitheloidzellgranulome auf, noch häufiger fanden sich Proteinansammlungen in den Sinuslumina in etwa gleicher Häufigkeit in allen fünf Gruppen, ebenso Vorstufen nicht ausgereifter Myelopoiese, die fast in der Hälfte aller Fälle nachweisbar waren (s. Tab.13).

Interstitium: Neben geringgradiger Hämorrhagie entsprechend der Sinusendotheldissoziation fand sich überwiegend ein seröses Ödem, abgesehen von der Gruppe der Speicherzellgranulome, überwiegend in diffuser Ausbreitung. Gelatinöses Ödem und fibrinoide Nekrosen traten in der Gruppe der granulomatösen Markreaktion kaum auf (s. Tab.14).

Entzündungszellen: Alle Formen der granulomatösen Markreaktion zeigten in der Regel eine deutlich ausgeprägte Plasmazytose (diffus und perikapillär), auch mit vermehrtem Auftreten von Russell-Körperchen. Die Vermehrung von Gewebsmastzellen war weniger ausgeprägt, sie zeigte sich überwiegend gefäßbezogen. Lymphzellinfiltrate traten in allen 5 Gruppen etwa gleich häufig, nämlich in knapp über 50% der Fälle auf, mit Abstand am seltensten in der Gruppe der Speicherzellgranulome. Der noduläre Charakter überwog stets die Anzahl gleichfalls vorhandener kleiner und diffuser Lymphzellansammlungen (s. Tab.15).

Phagozytose und Hämosiderin: Nekroseformen der Granulopoiese waren entsprechend ihrer Beteiligung am Ablauf entzündlicher Ereignisse wesentlich häufiger als Zell-

Tab. 13:

Markgefäßsystem bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Wandveränderungen von					
-Arterien, Arteriolen:					
normal	50%	46%	26%	35%	50%
Endothelverquellung, Ödem	5%	18%	19%	19%	25%
Nekrosen	8%	0%	7%	2%	25%
Arteriosklerose	37%	36%	48%	44%	0%
-arteriellen Kapillaren:					
normal	8%	0%	16%	14%	0%
Endothelverquellung,					
Plasmozytose	92%	100%	81%	84%	100%
Nekrosen	0%	0%	0%	0%	0%
eosinophil-lymphzellige					
Infiltrate	0%	0%	3%	2%	0%
-Marksinus:					
normal	29%	9%	16%	14%	38%
Endotheldissoziation (2)	52%	73%	74%	63%	37%
Ektasie + Wandsklerose (3)	3%	9%	3%	12%	0%
(2) + (3)	16%	9%	7%	11%	25%
Menge arterieller Kapillaren:					
vermindert	5%	0%	10%	2%	0%
normal	92%	100%	90%	91%	62%
vermehrt	3%	0%	0%	7%	38%
Inhalt der Marksinus: (a)					
unauffällig	24%	9%	19%	12%	13%
hyperämisch	18%	64%	55%	28%	50%
proteinreich	74%	64%	61%	81%	75%
unreife Hämatopoiese	34%	46%	39%	49%	50%
Marksinus (Vol%) (b)	5,0±0,6	3,5±1,4	3,5±1,7	6,0±0,3	4,0±2,0

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

(b): Medianwerte, Standardabweichung

Tab. 14:

Fettmark und Interstitium bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Fettmark (Vol%) (a)	24,0 $\pm$ 2,6	22,5 $\pm$ 4,0	28,5 $\pm$ 2,0	27,0 $\pm$ 0,9	12,0 $\pm$ 4,9
Ödem (Vol%) (a)	5,0 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 1,4	3,5 $\pm$ 1,7	6,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 2,0
interstitielles Ödem:					
fehlend	22%	64%	26%	35%	0%
serös	60%	27%	61%	51%	50%
proteinreich	18%	9%	10%	12%	13%
fibrinoide Nekrosen	0%	0%	3%	2%	37%
Markhämmorrhagie:					
fehlend	29%	18%	16%	28%	13%
mäßig ausgeprägt	58%	82%	71%	49%	62%
stark ausgeprägt	13%	0%	13%	23%	25%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

Tab. 15:

Stromazellen, Histiophagozytose und Hämosideringehalt bei

GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Plasmazellgehalt:					
vermindert	0%	0%	0%	2%	0%
normal	8%	9%	19%	19%	12%
mittelgradig vermehrt	71%	82%	68%	60%	63%
extrem vermehrt	21%	9%	13%	19%	25%
Russell-Körperchen: positiv	50%	27%	13%	40%	62%
Gewebsmastzellgehalt:					
vermindert	0%	0%	0%	0%	0%
normal	39%	54%	58%	63%	13%
mittelgradig vermehrt	45%	46%	39%	37%	87%
extrem vermehrt	16%	0%	3%	0%	0%
Lymphozytengehalt: (a)					
normal	26%	46%	26%	21%	25%
noduläre Hyperplasie	68%	36%	71%	77%	63%
interstitielle Vermehrung	21%	18%	3%	7%	38%
MPS:					
normal	45%	54%	39%	49%	50%
Liponakrophagen	18%	0%	10%	9%	12%
Nukleophagozytose	37%	46%	51%	42%	38%
Markzellnekrosen: (a)					
nicht vermehrt	21%	9%	26%	14%	25%
Normoblastenpyknosen	25%	36%	10%	23%	38%
Granulozytennekrosen	63%	73%	65%	55%	63%
Megakaryozytennekrosen	5%	9%	3%	9%	0%
Hämosideringehalt:					
vermindert - fehlend	34%	9%	26%	29%	29%
normal	26%	55%	26%	26%	29%
vermehrt	19%	27%	39%	33%	13%
grobchollig vermehrt	21%	9%	11%	9%	29%

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

nekrosen der Erythro- und Megakaryopoiese (etwa in gleicher prozentualer Anzahl in allen 5 Gruppen). Entsprechend häufig fand sich Kerentrümmerhistiophagozytose. Die Hämosiderinspeicherung war mit Ausnahme der Gruppe der Speicherzellgranulome meist deutlich vermehrt; doch traten hier die Fälle mit verringertem oder fehlendem Speichereisen zugunsten der Normalbefunde in den Hintergrund (s. Tab.15).

1.7. Verlaufsbeobachtungen

in 8 der 131 untersuchten Fälle wurde zur weiteren klinischen Diagnostik je eine Kontrollbiopsie gewonnen. Bis auf den erwähnten Fall, der zur Diagnose einer Mastzellgranulomatose führte, ließen sich in sämtlichen Verlaufsbiopsien keine granulomatösen Herde mehr nachweisen, obwohl das Material in Stufenschnitten aufgearbeitet worden war.

2. Klinik

2.1. Patientengut, katamnestische Daten, Leitsymptomatik

Eine Geschlechtspräferenz war bei der granulomatösen Markreaktion nicht gegeben (Männer : Frauen = 63 : 68), der Altersmedian betrug 53 Jahre, die Altersbreite 13-80 Jahre. Eine deutliche Abweichung von der durchschnittlichen Altersverteilung zeigten die Gruppen der Speicherzellgranulome (41 Jahre) und des infiltrierenden Granulomgewebes (39 Jahre).

Die Anamnesedauer lag im Median bei 3,6 Jahren, sie war am längsten in der Gruppe der Riesenzellgranulome (4,0 Jahre), am kürzesten in der Gruppe der Speicherzellgranulome (2,0 Jahre). Vom Auftreten von Krankheitszeichen bis zur Myelotomie vergingen im Median 6 Monate, dagegen betrugen die medianen Zeitabstände in den Gruppen der reinen Epitheloidzellgranulome und des flächenhaft infiltrierenden Granulomgewebes nur je 3 Monate bis zur Biopsie.

Tab. 16:

Patientengut, katamnestische Daten und Leitsymptomatik bei

GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Männer : Frauen	15:23	7:4	18:13	17:26	6:2
Altersmedian (Jahre)	58	41	53	55	39
Altersbreite (Jahre)	19-80	14-72	13-78	15-78	23-68
Anamnesedauer (a) (Jahre)	n=24 4,0 $\pm$ 0,9	n=6 2,0 $\pm$ 1,4	n=18 3,0 $\pm$ 0,9	n=29 3,0 $\pm$ 0,6	n=5 3,0 $\pm$ 2,0
Erstsymptome-Biopsie (Monate)	n=35 6,0 $\pm$ 2,3	n=8 5,5 $\pm$ 5,8	n=29 3,0 $\pm$ 1,7	n=39 6,0 $\pm$ 2,6	n=7 3,0 $\pm$ 1,4
UEBZ ab Biopsie (Monate)	n=29 48,2 $\pm$ 9,1	n=8 47,0 $\pm$ 19,5	n=22 42,2 $\pm$ 7,3	n=35 35,9 $\pm$ 6,0	n=6 36,3 $\pm$ 14,7
Leitsymptome:	n=38	n=10	n=28	n=43	n=7
Fieber	32%	10%	29%	30%	43%
Anämiezeichen	18%	20%	18%	23%	29%
Knochenschmerzen	16%	0%	14%	5%	0%
Arthralgien	3%	0%	4%	9%	0%
andere	31%	70%	35%	33%	28%
B-Symptomatik: positiv	n=38 87%	n=11 73%	n=29 90%	n=43 91%	n=8 88%
Leitbefunde:	n=38	n=11	n=30	n=42	n=7
Blutbild, Diff.-BB	21%	18%	30%	38%	29%
Splenomegalie	26%	36%	10%	26%	0%
BKS	18%	18%	20%	17%	43%
Lymphadenopathie	13%	10%	27%	12%	14%
Sternalpunktat	3%	18%	3%	2%	0%
andere	19%	0%	10%	5%	14%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

(b): Mittelwerte, Standardabweichung

Diese relativ kurzen Zeitabstände waren auf das häufigere Auftreten ernster klinischer Symptome bei den beiden letztgenannten Gruppen zurückzuführen: eine persistierende erhöhte BKS und Lymphknotenschwellungen traten in beiden Gruppen am häufigsten auf. Der Befund einer Splenomegalie wurde meist erst im stationären Bereich erhoben.

Bemerkenswert erscheint, daß - bezogen auf alle 131 Patienten - in 88% der Fälle Fieber und Krankheitserscheinungen im Sinne einer B-Symptomatik (Ann Arbour) und somit der Verdacht auf eine maligne Neoplasie entstehen konnte. Dabei lag nur in der Gruppe der Speicherzellgranulome der Anteil an Patienten ohne Allgemeinsymptomatik etwas niedriger. Die Leitbefunde - bezogen auf das Gesamtkollektiv - entstammen vorwiegend dem hämatologischen Bereich: Veränderungen des Blutbefundes und des Differentialblutbildes, Splenomegalie, Lymphknotenvergrößerungen und verdächtiges oder unklares Ergebnis des Sternalpunktates machten zusammen 70% der Befunde aus. Als hämatologisches Leitsymptom stand in 19% aller Fälle eine unklare Anämie im Vordergrund (s. Tab.16).

2.2. Peripheres Blutbild und Knochenmarkzytologie

Hämoglobinwerte unter 12 g% fanden sich in 62% der Fälle, davon in 25% eine schwere Anämie mit einem Hämoglobinwert unter 10 g%. Die Anämie war in allen Fällen mit infiltrierendem Granulomgewebe nachweisbar, die Gruppe der Speicherzellgranulome zeigte am wenigsten häufig Anämien. Diese Gruppe zeichnete sich auch durch eine meist normale Hämosiderinspeicherung aus.

Veränderungen des weißen Blutbilds waren uncharakteristisch, Leukozytosen und Leukozytopenien traten etwa gleich häufig auf, Thrombozytosen waren häufiger anzutreffen als Thrombozytopenien. Interessanterweise zeigte die Gruppe mit dem höchsten Oberflächenanteil an Granulomgewebe (flächenhaft infiltrierender Granulomtyp) bei einem Anämieanteil von 100% niemals Leuko- oder Thrombopenien; nachdem der Oberflächenanteil der Hämatopoiese insgesamt noch 43% betrug, scheidet eine Markverdrängung als Ursache der Anämie aus.

Tab. 17:

Periphere Blutwerte und KM-Zytologie bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Hb-Wert (g/dl)					
< 8	n=36 11%	n=10 0%	n=28 11%	n=41 15%	n=5 20%
8-12	50%	50%	46%	58%	80%
> 12	39%	50%	43%	27%	0%
Leukozyten (l/mm ³)					
< 4000	n=36 36%	n=10 20%	n=29 28%	n=40 35%	n=5 0%
4000-10000	61%	50%	51%	58%	100%
> 10000	3%	30%	21%	7%	0%
Thrombozyten (1000/mm ³)	n=35	n=10	n=27	n=40	n=4
< 50	6%	10%	4%	5%	0%
50-300	80%	70%	81%	80%	75%
> 300	14%	20%	15%	15%	25%
Sternalpunktat:	n=13	n=6	n=14	n=20	n=4
reaktiv	46%	17%	29%	60%	50%
unauffällig	15%	66%	29%	20%	15%
punctio sicca	15%	0%	14%	5%	25%
Neoplasie	15%	17%	21%	5%	0%
unklar	9%	0%	7%	10%	0%

Die Granulozyten und Megakaryozyten waren sogar vermehrt. Besonders in dieser und in der Gruppe der Speicherzellgranulome traten Normoblasten im peripheren Blutbild auf.

In weniger als der Hälfte der Fälle der granulomatösen Markreaktion war eine Sternalpunktion durchgeführt worden. Granulome fand sich dabei in keinem einzigen Fall, am häufigsten wurden reaktive Veränderungen und Normalbefunde diagnostiziert oder der Verdacht auf eine hämatologische Neoplasie geäußert (s. Tab.17).

2.3. Histologie von Leber und Lymphknoten, Leber- und Milzgröße, Enzymdiagnostik

Eine Milzvergrößerung lag in 45%, eine Vergrößerung der Leber in 50% der Fälle vor. Darunter wies die Gruppe der lymphozytenreichen Epitheloidzellgranulome den höchsten Anteil an Hepatosplenomegalien auf. 36 Leber- und 24 Lymphknotenbiopsien zeigten in 49% bzw. 4% der Fälle ebenfalls eine granulomatöse Entzündung, sonst unspezifische Veränderungen.

Die Leberenzymdiagnostik als Hinweis auf Parenchymschädigung oder Gallengangsstau erbrachte keinen wesentlichen Unterschied für die 5 Gruppen (s. Tab.18).

2.4. Humorale Entzündungsparameter

Zur Beurteilung des Schweregrades des Entzündungsablaufes wurden herangezogen: BKS (1.Stunde), Serum-Gesamteiweiß und relativer Elektrophoreseanteil der α_2 - bzw. γ -Globulinfraktionen im Blutserum. Demnach zeigte die Gruppe der infiltrierenden Granulomgewebe am deutlichsten die Reaktionskonstellation der chronischen Entzündung (Sturzsenkung, erhöhte γ -Globulinfraktion, jedoch keine α_2 -Globulinvermehrung); in der Gruppe der kleinen Epitheloidzellgranulome dagegen war zwar die α_2 -Fraktion am stärksten erhöht, sonst aber keine Entzündungszeichen vorhanden. Sturzsenkungen kamen in den Gruppen der Riesenzell- und Speicherzellgranulome

Tab.18:

Retikuloendotheliale Organe und Enzymdiagnostik bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
Hepatomegalie	n=37 51%	n=10 30%	n=29 38%	n=40 62%	n=4 50%
Splenomegalie	n=37 41%	n=10 40%	n=29 34%	n=40 55%	n=5 60%
Lymphadenopathie	n=36 28%	n=10 20%	n=28 43%	n=39 36%	n=5 60%
Transaminasen: erhöht	n=29 24%	n=8 13%	n=26 19%	n=36 14%	n=5 20%
APH: erhöht	n=31 32%	n=9 33%	n=25 16%	n=34 17%	n=5 40%
LDH: erhöht	n=24 38%	n=4 25%	n=18 22%	n=25 40%	n=3 0%

-43-

Tab.19:

Humorale Entzündungsparameter bei GRANULOMATÖSER MR

	Riesenzell- granulome	Speicherzell- granulome	Epitheloidzell- granulome	lymphozyten- reiche Epi- theloidzell- granulome	infiltrierende Granulomgewebe
	(n=38)	(n=11)	(n=31)	(n=43)	(n=8)
BKS (mm/1.Stunde)	n=34 38%	n=9 22%	n=25 16%	n=39 25%	n=4 25%
50-100	9%	11%	4%	13%	75%
>100					
α_2 -Globuline (rel%)	n=26 11%	n=8 0%	n=24 21%	n=34 18%	n=3 0%
>13					
γ -Globuline (rel%)	n=29 10%	n=8 25%	n=25 8%	n=38 24%	n=4 75%
>25					

selten vor. Erhöhte α_2 - und γ -Globulinwerte fanden sich vorzugsweise bei der Gruppe der lymphozytenreichen Epitheloidzellgranulome (s. Tab.19).

2.5. Einfluß der Therapie

Sämtliche Fälle waren vor der Biopsie noch unbehandelt mit Ausnahme von Antirheumatica, Steroidstößen bzw. tuberkulostatischer Therapie. Nach Diagnosestellung wurden meistens Steroide und andere Immunsuppressiva angewandt.

Aus den klinischen Unterlagen ging hervor, daß 17% der Patienten der Gruppe mit reinen Epitheloidzellgranulomen Antirheumatika über einen längeren Zeitraum eingenommen hatten. Weitere Hinweise für hyperergische Reaktionen gegen Pharmaka fanden sich in unserem Untersuchungsmaterial nicht.

2.6. Klinische Diagnosen

Innerhalb unserer Gruppen waren die folgenden klinischen Diagnosen festgestellt worden:

Riesenzellgranulome: Sarkoidose (12), Tuberkulose (10), unklarer Granulombefund (9), Lymphogranulomatose (2), aplastisches Syndrom, M. Wegener, Immunkomplex-Vaskulitis, primär chronische Polyarthritits, Endocarditis lenta (je 1).

Speicherzellgranulome: Unklarer Granulombefund (7), Tuberkulose (2), primär chronische Polyarthritits, Lymphogranulomatose (je 1).

Epitheloidzellgranulome: Unklarer Granulombefund (20), Lymphogranulomatose (4), Sarkoidose, Tuberkulose (je 2), M. Schönlein-Henoch, Toxoplasmose, M. Wegener (je 1).

Lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome: Unklarer Granulombefund (17), Lymphogranulomatose (7), unklare Infektionserkrankungen (6), Sarkoidose (4), Tuberkulose, Non Hodgkin-Lymphome hohen und niedrigen Malignitätsgrades (4), medikamentös-toxische Knochenmarkschäden (2), Polyzythämia vera, hämolytische Anämie, Toxoplasmose (je 1).

Flächenhaft infiltrierendes Granulomgewebe: Lymphogranulomatose (5), unklare Infektionserkrankungen (2), malignes

Lymphom hohen Malignitätsgrades (1).

3. Prognose

3.1. Histologische Parameter

Die 5 verschiedenen Gruppen der granulomatösen Markreaktion zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der medianen Überlebenszeit, doch deutete sich tendentiell eine schlechtere Prognose der Gruppe mit flächenhaft infiltrierenden Granulomgeweben an, während die Gruppe der Speicherzellgranulome prognostisch am günstigsten erschien. Signifikante Unterscheidungen waren wegen der geringen Fallzahl dieser beiden Gruppen nicht möglich. Die anderen 3 Gruppen waren prognostisch nicht verschieden.

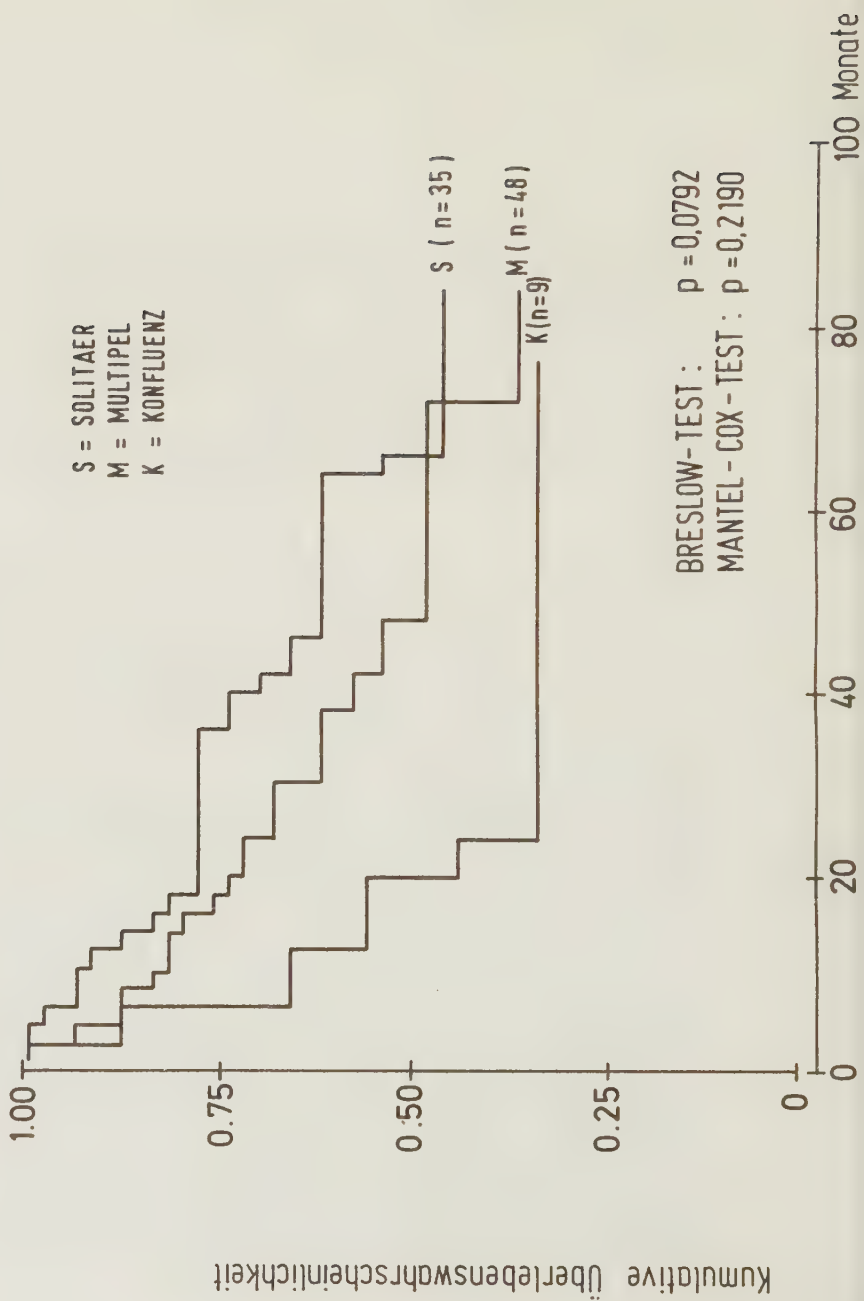
Dagegen ergab sich nach dem Kriterium der Granulomzahl im Breslow-Test eine signifikant bessere Prognose für solitär vorkommende Granulome gegenüber den multiplen und konfluierenden Granulomen (s. Abb.2). Die Ursache hierfür lag in dem vergleichsweise höheren Anteil hämatologischer Neoplasien (M. Hodgkin) in der Gruppe der konfluierenden Granulome.

Auch aus der Lokalisation der Granulome ergaben sich prognostische Unterschiede: der sogenannte Mischtyp (multiples Granulomvorkommen, Fälle mit konfluierenden Granulomen) schnitt im längerem Beobachtungszeitraum des Mantel-Cox-Tests prognostisch schlechter ab als die Gruppen mit einheitlicher Granulomlokalisation (s. Abb.3).

Eine signifikant schlechtere Prognose hatten die Fälle mit starker hämorrhagischer Markdurchtränkung gegenüber denjenigen mit leichter bzw. ohne Markhäorrhagie. Übereinstimmend zeigten die Fälle mit verminderter Anzahl an Marksinus - durch die Endotheldissoziation verursachte Aufhebung der Gefäßstrukturen mit konsekutiver Häorrhagie - ebenfalls ein signifikant schlechteres Abschneiden.

Auch das Kriterium Histiophagozytose erwies sich als

ÜBERLEBENSSTATISTIK PROGNOSE DER GRANULOMATÖSEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ANZAHL DER GRANULOME



ÜBERLEBENSSTATISTIK
PROGNOSE DER GRANULOMATÖSEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
GRANULOMLOKALISATION

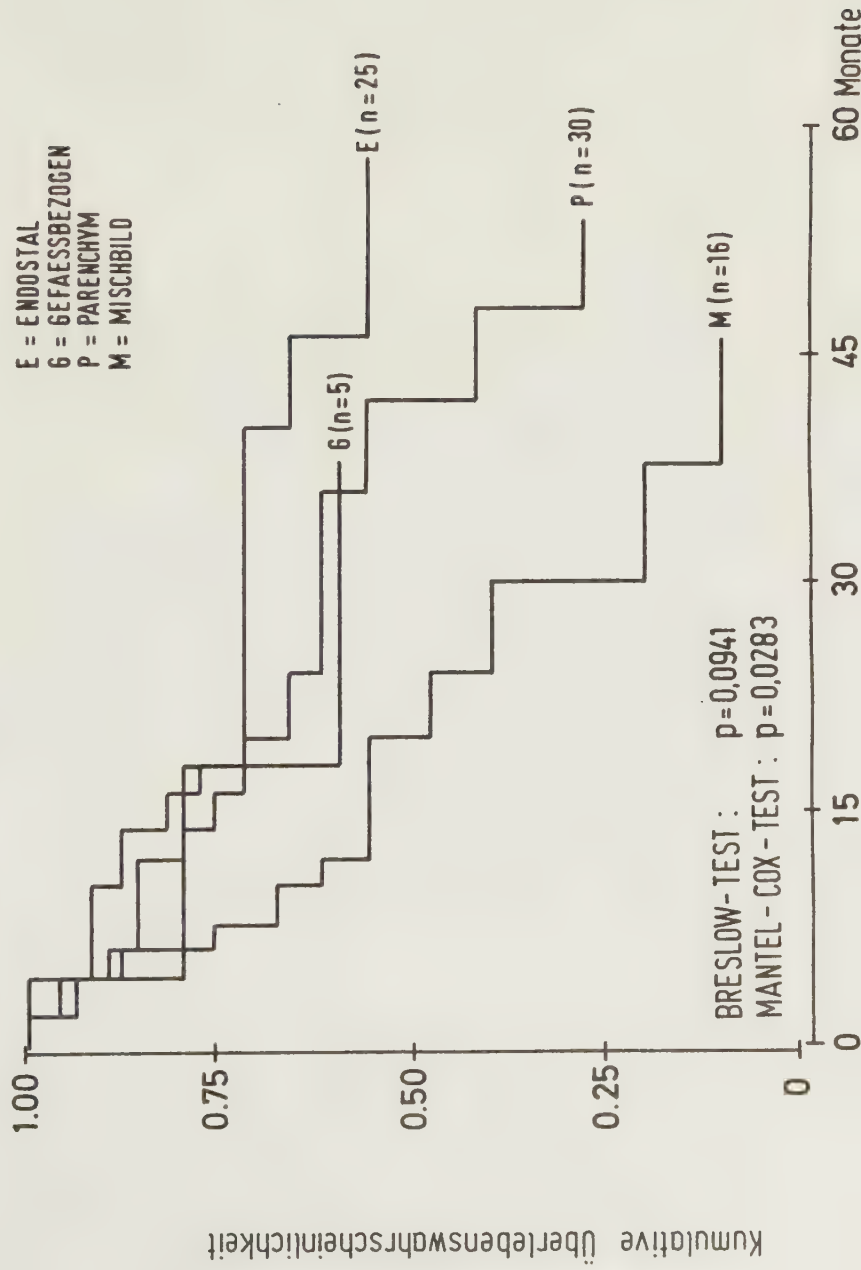


Abb. 3 :

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

aussagekräftiger prognostischer Parameter: gesteigertes Vorkommen von Lipomakrophagen (Schaumzellen) bedeutete eine gute, das exzessive Auftreten von Kerntrümmerhistiophagozyten eine schlechtere Prognose. Unauffälliges Phagozytoseverhalten der Histiocyten war prognostisch als mittelgradig günstig einzustufen (s. Tab.20).

3.2. Klinische Parameter

Die 3 Altersgruppen des Kollektivs der granulomatösen Markreaktion zeigten eine hoch signifikant unterschiedliche Überlebenswahrscheinlichkeit, die der normalen Absterberate entspricht. Daraus ergibt sich, daß der Befund einer granulomatösen Markreaktion als entzündlich immunologisches Geschehen überwiegend benignen Charakter aufweist.

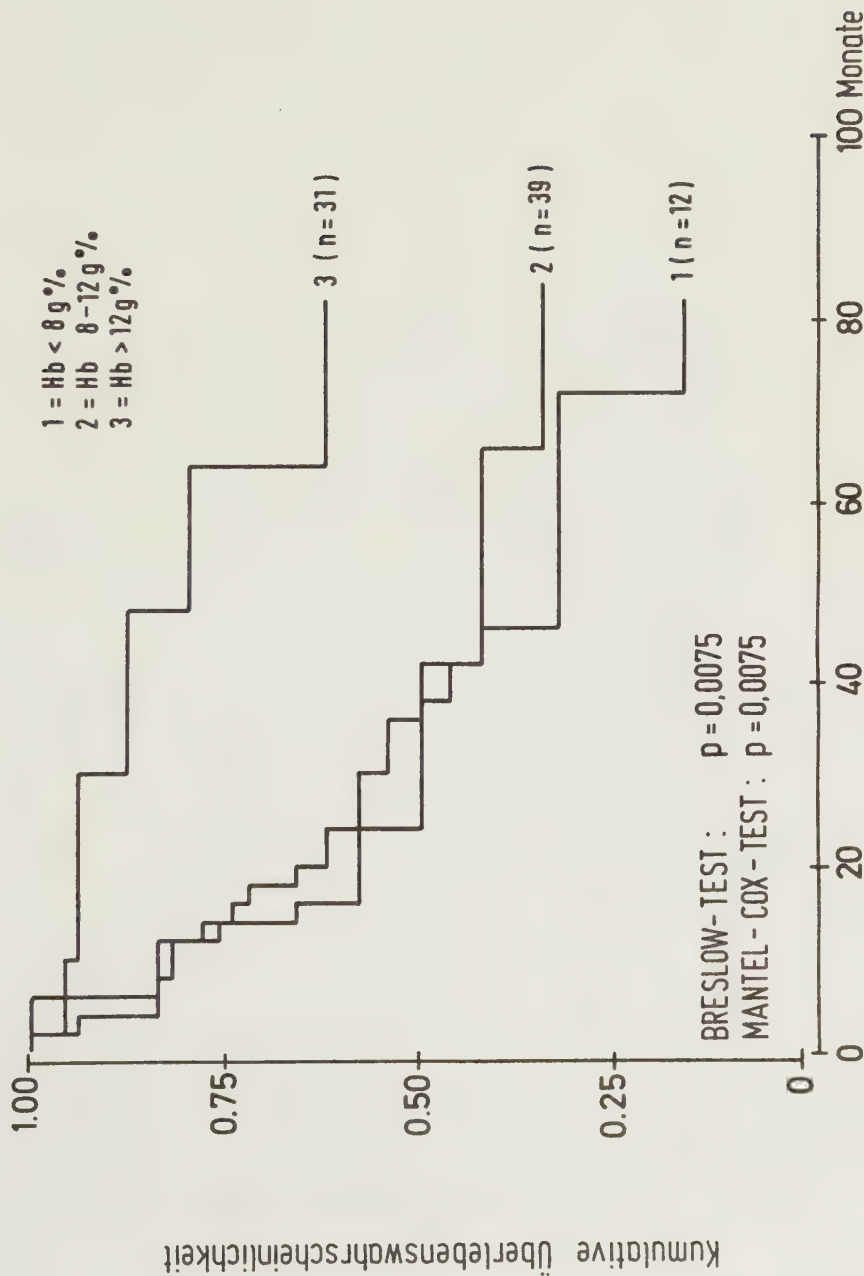
Weniger deutlich war die prognostische Aussagekraft der peripheren Blutwerte. Normalen Hb-Werten entsprach eine bessere Prognose als pathologischen, wobei zwischen "mittelgradig verringertem" und "hochgradig verringertem" Hb-Wert keine wesentliche Differenz bestand (s. Abb.4). Normale periphere Leukozytenwerte waren mit einer besseren Prognose verknüpft als erhöhte und verringerte Gesamtleukozytenzahlen. Dem entsprach die zwar nicht signifikante, doch im Trend unverkennbare Tendenz, daß der histiobiologisch nachgewiesene Verlust an Granulopoiese mit einer schlechteren Prognose behaftet war als eine quantitativ unauffällige oder gesteigerte weiße Zellreihe (s. Tab.20).

4. Zusammenfassung

In 74% der Fälle mit granulomatöser Myelitis wurde mittels Knochenmarkhistologie die Erstdiagnose einer granulomatösen Entzündung gestellt. Granulome des Knochenmarks stellen einen relativ seltenen histologischen Befund dar. Die 6 histologisch unterscheidbaren Granulomtypen - Riesenzellgranulome, Speicherzellgranulome, Epitheloidzellgranulome,

ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER GRANULOMATÖSEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VOM Hb-WERT



lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome, Mastzellgranulome und flächenhaft infiltrierendes Granulomgewebe - waren stets von weiteren Stromaveränderungen begleitet: Endothelverquellung arterieller Kapillaren, perikapillärer und diffuser Plasmozytose, Sinusendotheldissoziation und Markhämmorrhagie, Proteinansammlungen in den Sinuslumina, häufigem Auftreten von Lymphzellinfiltraten und gesteigerter Hämosiderinspeicherung. Die Myelopoiese zeigte insgesamt unwesentliche Veränderungen: geringe Reduktion der Erythropoiese, leichte Vermehrung der Granulo- und Megakaryopoiese, häufig Eosinophilie.

Hämatologische Befunde - Anämie, Splenomegalie, Lymphknotenschwellungen, Veränderungen des Blutbilds - überwogen im Rahmen der klinischen Diagnostik und gaben Anlaß zur Biopsie. Die in 44% durchgeführte Sternalpunktion erbrachte in keinem Fall einen Granulomnachweis und nur in 42% die Diagnose reaktiver Markveränderungen.

Der histologische Befund entzündlicher Markveränderungen wurde durch die Werte der biochemischen Entzündungsparameter gestützt. Alle 5 Gruppen wiesen lediglich in den Details unterschiedliche pathologische Werte auf, die beim Typ des infiltrierenden Granulomgewebes am stärksten auffielen.

Biopsien anderer Organe lagen zumeist von Leber (36 Fälle) und Lymphknoten (24 Fälle) vor, der Befund einer granulomatösen Entzündung wurde dabei in 18 Fällen (30%) durch Leber- bzw. Lymphknotenbiopsien bestätigt.

Bei Abschluß der klinischen Diagnostik blieb der histologische Befund in 53 Fällen (39%) ungeklärt, in den übrigen Fällen konnte die granulomatöse Myelitis einem M. Hodgkin (19), einer Sarkoidose (18), einer Tuberkulose (16) bzw. anderen Infektionserkrankungen (9) zugeordnet werden. Eine krankheitstypische Charakteristik der Markgranulome fand sich nur für die Sarkoidose und Tuberkulose (Riesenzellgranulome in 22 von 38 Fällen) und für die Lymphogranulomatose (infiltrierendes Granulomgewebe in 5 von 8 Fällen).

Die Granulomzahl erwies sich als aussagekräftig bezüglich der Prognose; diese verschlechterte sich signifikant

HISTOLOGIE

Patienten	Mediane UEBZ	BRESLOW-TEST (p-Wert)	Vergleichsstatistik MANTEL-COX-TEST (p-Wert)	Prognostischer Wert
(Zahl)	(Monate)			
Granulomtyp:	n=75			0
Riesenzellgranulome	11	0,3664	0,1520	
Speicherzellgranulome	5			
Epitheloidzellgranulome	17			
lymphozytenr. E.gran.	28			
infiltrierende Granulom- gewebe	4			
Granulomvorkommen:	n=92	0,0792	0,2190	(+)
solitär	35			
multifokal	48			
konfluierend	9			
Granulomlokalisierung:	n=76	0,0941	0,0283	+
endostal	25			
gefäßbezogen	5			
parenchymbezogen	30			
Mischbild	16			
Hämorrhagie:	n=92	0,0008	0,0000	+
normal	23			
mittelgradig vermehrt	57			
extrem vermehrt	12			
Sinus-Menge:	n=92	0,0065	0,0067	+
verringert	4			
normal	81			
vermehrt	7			
Histiophagozytose:	n=67	0,0612	0,0116	+
keine	17			
Lipomakrophagen	11			
Kernträger	39			
Granulopoiese-Menge:	n=91	0,0823	0,0687	(+)
normal	38			
reduziert	23			
vermehrt	30			

Tab.20:

Prognostisch wertvolle Parameter bei GRANULOMATÖSER MR

	Patienten (Zahl)	Mediane UEBZ (Monate)	Vergleichsstatistik		Prognostischer Wert
			BRESLOW-TEST (p-Wert)	MANTEL-COX-TEST (p-Wert)	
<u>KLINIK</u>					
Alter	n=92	-	0,0086	0,0041	+
<20	7	-			
20-50	33	-			
>50	52	35,3			
Hämoglobin (g/dl)	n=82		0,0075	0,0075	+
<8	12	24,0			
8-12	39	36,4			
>12	31	-			
Leukozyten (100/mm ³)	n=84		0,0409	0,0081	+
<4	35	35,5			
4-10	38	-			
>10	11	-			

-52-

in der Reihenfolge von solitärem, multiplen und konfluierendem Granulomvorkommen. Als weitere signifikante prognostische Unterscheidungskriterien wurden Granulomlokalisation, Markhämmorrhagie, Sinusanzahl, Histiophagozytose, Alter, Hämoglobinwert und Leukozytenzahl festgestellt. Eine prognostische Bedeutung des Granulomtyps konnte statistisch nicht gesichert werden.

b. Die gemischtzellig-hyperergische Markreaktion

1. Histologie

1.1. Definition

Gemischtzellige Markreaktionen waren durch eine leb-
hafte, bunte Myelopoiese in Verbindung mit entzündlicher
Aktivierung des Markstromas gekennzeichnet. Eine reaktive
Steigerung der Granulo-, seltener auch der Megakaryopoiese
bis hin zur leukämoiden Reaktion war häufig, als obligat
galten jedoch Eosinophilie, Plasma- oder Gewebsmastzellver-
mehrung neben entzündlichen Veränderungen des Markgefäß-
systems.

1.2. Einteilung der gemischtzelligen Markreaktion nach Überwiegen der beteiligten Entzündungszellen

Je nachdem, ob der entzündliche Charakter des jeweiligen
Markbildes vorwiegend durch Eosinophile, Plasma- oder Gewebs-
mastzellen geprägt war, wurde die Gruppierung in eine über-
wiegend eosinophile, plasmazellreiche oder mastzellreiche
Form vorgenommen. Zwar war die isolierte Vermehrung eines
Typs von Entzündungszellen die Ausnahme, doch traten bei
dem oben angeführten Einteilungsprinzip keine Zweifel an
der Zuordnung der einzelnen Fälle auf, da die semiquanti-
tative Erfassung eine graduelle Bewertung des Vorkommens
der verschiedenen Zellelemente zuließ.

1.3. Häufigkeit

Gemischtzellige Markreaktionen fanden sich in einem Biop-
siegut von ca. 20.000 Fällen in 9,2%. Dabei war die plasma-
zellige Form mit 5,3% vor der eosinophilen Markreaktion
mit 3,5% am häufigsten. Reaktionsformen mit überwiegender
Mastozytose waren mit 0,4% vergleichsweise selten. In
unserem Biopsiegut erwies sich die gemischtzellige Myeli-
tis als häufigste Form entzündlicher Markveränderungen.

Untersucht und ausgewertet wurden ausschließlich gut dokumentierte Fälle mit exemplarischer Histologie bei bekannten Krankheitsbildern (Kollagenosen, TBC, Sarkoidose) oder unklarem klinischen Hintergrund: plasmazellige Markreaktion (n=95), eosinophile Markreaktion (n=89), mastzellige Markreaktion (n=31).

1.4. Verhalten der Myelopoiese

Die morphometrisch ermittelten Medianwerte für den Zellmarkanteil lagen bei der eosinophilen und plasmazelligen Form mit 39 bzw. 41 Vol% knapp über, bei der mastzelligen Form mit 31 Vol% deutlich unter dem von uns ermittelten Normalwert von 37 Vol%. Die Erythropoiese verhielt sich eher leicht vermindert als vermehrt mit Ausnahme der Mastozytose-Gruppe, die auch eine überwiegend mäßige Reifungshemmung der Erythropoiese präsentierte.

Eine reaktive Steigerung der Granulopoiese mit Vermehrung jugendlicher Zellformen fand sich bei Markeosinophilie und bei plasmazelliger Markreaktion, die mastzellreiche Form ging auffallend oft mit einer Reduktion der Granulopoiese einher. Die beeindruckendsten reaktiven Veränderungen hämatopoietischer Zellreihen zeigte die Megakaryopoiese: in 96% der Fälle mit Markeosinophilie, in der Hälfte der Fälle mit Plasmozytose (51%) und noch in 42% bei Mastozytose fand sich eine deutliche, bei Markeosinophilie sogar hochgradig gesteigerte Megakaryopoiese. Der Anteil der Fälle mit vermehrtem Auftreten jugendlicher Megakaryozyten lag prozentual bei allen 3 Formen der gemischtzellig-hyperergischen Myelitis bei etwa 40%.

Atypien der Megakaryozyten traten fast nie auf und beschränkten sich auf seltene und geringgradige Kernpolymorphismen, die durch den hohen Anteil jugendlicher Zellformen erklärt sind. Bei Markeosinophilie wurde die Vermehrung der eosinophilen Granulozyten und ihrer Vorstufen in 63% als hoch-, in 37% als mittelgradig eingestuft. In 61% der plasmazelligen und in 42% der mastzelligen Form trat ebenfalls eine überwiegend mittelgradige

Tab.21:

Hämatopoiese bei

GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Zellmark (Vol%) (a)	39,0 $\pm$ 1,2	39,0 $\pm$ 1,2	31,5 $\pm$ 1,7
Erythropoiese:			
vermindert	30%	34%	35%
normal	47%	47%	26%
vermehrt	23%	19%	39%
Reifungshemmung	43%	49%	58%
Granulopoiese:			
vermindert	8%	17%	61%
normal	23%	28%	20%
vermehrt	54%	35%	19%
leukämoid	15%	20%	0%
Reifungshemmung	42%	53%	58%
Eosinophile Granulozyten:			
vermindert	0%	2%	19%
normal	0%	37%	39%
vermehrt	37%	53%	32%
stark vermehrt	63%	8%	10%
Megakaryopoiese:			
vermindert	0%	3%	19%
normal	4%	46%	39%
vermehrt	46%	45%	35%
leukämoid	50%	6%	7%
Reifungshemmung	38%	41%	45%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

Markeosinophilie auf (s. Tab.21).

1.5. Verhalten des spongiösen Knochens

Eine Osteopenie zeigten alle 3 Reaktionsformen, der Medianwert ergab 23,0 Vol%. 71% der Fälle mit überwiegender Mastozytose erwiesen sich als osteopenisch, Geflechtknochenneubildung trat nicht auf. Die Mastozytosegruppe stellte auch die Gruppe mit der höchsten Rate einer überwiegend osteoblastisch-klastisch gemischten Knochenumbausteigerung (s. Tab.22).

Tab. 22:

Spongioser Knochen bei

GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Spongiosa (Vol%) (a)	24,0 $\pm$ 0,6	23,0 $\pm$ 0,6	23,0 $\pm$ 1,2
Spongiosastruktur:			
normal	41%	54%	23%
Osteopenie	54%	44%	71%
Osteosklerose	5%	2%	6%
Knochenumbau:			
keine Steigerung	45%	59%	30%
OB $\uparrow$	23%	13%	10%
OK $\uparrow$	8%	3%	13%
OB + OK $\uparrow$	24%	25%	47%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

1.6. Verhalten des Markstromas

Arteriellles Gefäßsystem: In quantitativer Hinsicht ergaben sich keine Abweichungen der Markarterien, -Arteriolen und Kapillaren. Akut-entzündliche Veränderungen des arteriellen Gefäßschenkels waren jedoch häufig: lediglich 2% der Eosinophiliefälle zeigten normale Kapillaren. Endothelverquellung mit Plasmazytose, gefolgt von Kapillarnekrosen und eosinophil-lymphozytären Infiltraten traten in dieser Reihenfolge am häufigsten auf. Arteriosklerose der größeren Markgefäße war bei allen 3 Gruppen etwa gleich häufig, aber auch akut entzündliche Veränderungen bis hin zu Wandnekrosen im Sinne vaskulitischer Veränderungen wurden bei gemischtzellig-hyperergischer Markreaktion öfter beobachtet als bei anderen Myelitisformen mit Ausnahme der exsudativ-nekrotisierenden Markreaktion (s. Tab.23).

Marksinus: Der Medianwert für den morphometrisch ermittel-

Tab.23:

Markgefäßsystem bei

GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Wandveränderungen von			
-Arterien, Arteriolen:			
normal	24%	22%	7%
Endothelverquellung, Ödem	26%	34%	29%
Nekrosen	9%	10%	26%
Arteriosklerose	41%	34%	38%
-arteriellen Kapillaren:			
normal	2%	0%	0%
Endothelverquellung,			
Plasmozytose	67%	71%	87%
Nekrosen	17%	23%	13%
eosinophil-lymphzellige			
Infiltrate	14%	6%	0%
-Marksinus:			
normal	12%	12%	3%
Endotheldissoziation (2)	57%	55%	55%
Ektasie + Wandsklerose (3)	7%	8%	10%
(2) + (3)	24%	25%	32%
Menge arterieller Kapillaren:			
vermindert	1%	1%	0%
normal	92%	99%	97%
vermehrt	7%	0%	3%
Inhalt der Marksinus: (a)			
unauffällig	19%	17%	10%
hyperämisch	25%	26%	10%
proteinreich	55%	63%	84%
unreife Hämatopoiese	11%	19%	26%
Marksinus (Vol%) (b)	6,0 $\pm$ 0,3	6,0 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 1,2
(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein			
(b): Medianwerte, Standardabweichung			

ten Oberflächenanteil des Marksinussystems lag bei allen 3 Reaktionsformen im Normbereich, insgesamt bei 6,5 Vol%. Normale Wandbeschaffenheit des Marksinussystems war die Ausnahme, Sinusendotheldissoziation, in 24% bis 32% der Fälle abwechselnd mit ektatischen Sinus und Wandsklerose, ein regelmäßiger Befund. Proteinausfällungen in den Sinus kamen bei mastzelliger Reaktion am häufigsten (84%) und auch bei der eosinophilen und plasmazelligen Markreaktion in über der Hälfte aller Fälle vor (s. Tab.23).

Tab.24:

Fettmark und Interstitium bei
GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHE MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Fettmark (Vol%) (a)	23,0 $\pm$ 1,7	22,0 $\pm$ 1,4	29.5 $\pm$ 2,6
Ödem (vol%) (a)	5,0 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,3	8.0 $\pm$ 0,9
interstitielles Ödem:			
fehlend	19%	16%	3%
serös	66%	63%	68%
proteinreich	7%	18%	26%
fibrinoide Nekrosen	8%	3%	3%
Markhämmorrhagie:			
fehlend	19%	16%	3%
mäßig ausgeprägt	51%	55%	45%
stark ausgeprägt	30%	29%	52%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

Interstitium: Ein seröses, überwiegend interstitiell ausgebreitetes Marködem imponierte bei allen 3 Formen in fast gleicher Häufigkeit, ein proteinreiches Ödem vorzugsweise bei mastzelliger Myelitis. Fibrinoide Nekrosen waren selten. Das Kriterium Markhämmorrhagie fand sich in mittelgradiger Ausprägung wiederum ohne Unterschied bei allen Reaktionsmustern gleich oft, starke Markhämmorrhagie analog der Ausbreitung des Marködems bei Mastozytose doppelt so häufig als bei Eosinophilie und Plasmazytose (s. Tab.24).

Entzündungszellen: Die Steigerung der Plasmazellen bei überwiegend plasmazelliger Markreaktion wurde in 78% als hoch- und in 22% als mittelgradig, die der Gewebsmastzellen bei überwiegend mastzelliger Markreaktion in 90% als hoch- und in 10% als mittelgradig eingestuft (s. Abb.5).

Überwiegend eosinophile Markreaktionen waren in 78% mit einer mittel-, in 8% mit einer hochgradigen Plasmazytose vergesellschaftet. In der Hälfte aller Fälle mit Markeosinophilie lag auch eine fast ausnahmslos geringe Vermehrung

von Gewebsmastzellen vor, Lymphzellinfiltrate traten hier in 21% auf.

Vornehmlich plasmazellige Markreaktionen zeigten in 61% eine Eosinophilie, Mastzellvermehrung in 47% und Lymphzellinfiltrate in 19%. Mastzellige Entzündungsreaktionen waren in 42% mit Eosinophilie, in 19% aber auch mit einem weitgehenden Schwund der Eosinophilen (in ebenfalls 19% starke Reduktion der gesamten Granulopoiese) verknüpft. 94% der Mastozytosefälle waren mit Plasmazellvermehrung kombiniert, Lymphzellinfiltrate ließen sich in 32% nachweisen. Von den 3 Reaktionsmustern der gemischtzellig-hyperergischen Markreaktion zeigten Plasmazytose- und Mastozytosefälle auch einen entsprechenden Anteil mit interstitieller lymphozytärer Infiltration.

Der Nachweis von Russell-Körperchen gelang etwa proportional der Plasmazellvermehrung, mit 49% am häufigsten bei vorwiegend plasmazelliger Myelitis.

Entsprechend dem vorzugsweise kombinierten Auftreten von Mediatorzellen chronisch entzündlicher Vorgänge ist das Vorkommen einer eosinophil-plasmazelligen, mastzellig-eosinophilen und plasmazellig-mastzelligen Markreaktion hervorzuheben (s. Abb.5).

Phagozytose und Hämosiderin: Gesteigertes Auftreten von Lipomakrophagen war bei der mastzellreichen Form am häufigsten, bezüglich der Kriterien Nukleophagozytose und Hämosiderinspeicherung ließen sich keine Unterschiede nachweisen. Insgesamt war nur in 6% der Fälle von gemischtzelliger Markreaktion kein gesteigerter Untergang von Parenchymzellen zu finden, in 73% mußten vermehrt Zelluntergangsformen der Granulopoiese und in 49% Normoblastenpyknosen konstatiert werden. Gesteigerte Eisenablagerung im Markretikulum lag gleichmäßig in rund 40% bei allen 3 Reaktionsformen vor (s. Tab.25).

1.7. Verlaufsbeobachtungen

In 20 Fällen wurden im Abstand von 1 bis 98 Monaten eine, zweimal zwei Kontrollbiopsien gewonnen, davon entwickelten 2 Fälle im Verlauf eine fibrosierende Myelitis.

Tab.25:

Stromazellen, Histiophagozytose und
Hämosiderinspeicherung bei
GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHE MR

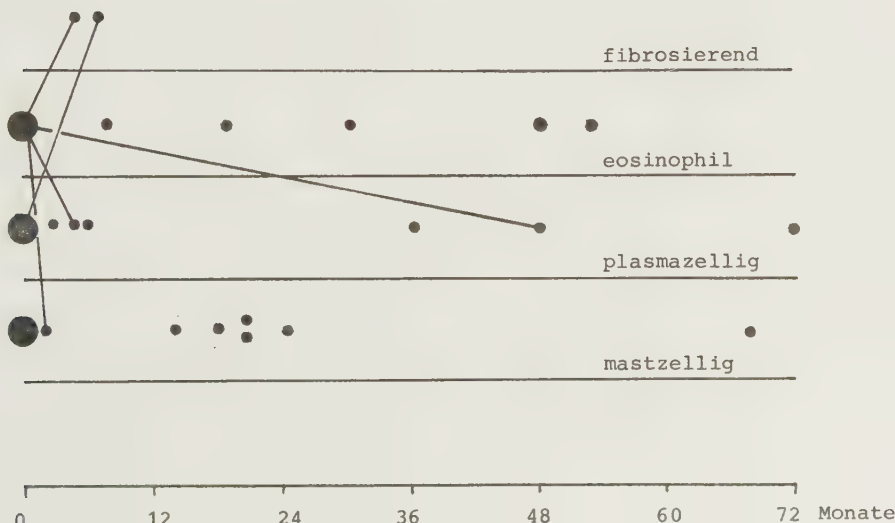
	Eosinophile MR (n=89)	Plasmazellreiche MR (n=95)	Mastzellreiche MR (n=31)
Russell-Körperchen: positiv	31%	49%	39%
MPS:			
normal	27%	13%	13%
Lipomakrophagen	7%	24%	32%
Nukleophagozytose	66%	63%	55%
Markzellnekrosen: (a)			
nicht vermehrt	11%	2%	3%
Normoblastenpyknosen	44%	59%	35%
Granulozytennekrosen	73%	69%	81%
Megakaryozytennekrosen	4%	5%	3%
Hämosideringehalt:			
vermindert - fehlend	31%	34%	23%
normal	31%	24%	35%
vermehrt	20%	17%	19%
grob-schollig vermehrt	18%	25%	23%

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

Abb.5: Verlaufsbeobachtungen bei gemischtzelliger Myelitis

GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHE MR

20 Verlaufsbiopsien (18 Patienten)



Nach 1 bzw. 6 Monaten zeigten zwei Fälle mit zunächst exsudativ-nekrotisierender Markreaktion und bereits deutlicher Plasmozytose eine überwiegend plasmazellige Markreaktion.

Die übrigen 16 Fälle behielten die ursprünglich angetroffene Reaktionsform bei, lediglich in zwei Fällen war ein Übergang von einer eosinophilen in eine mehr plasmazellreiche Form (nach 5 Monaten) bzw. von einer ausgeprägten hyperergischen, mastzellig-eosinophilen in eine überwiegend mastzellig-plasmazellreiche Form (nach 1 Monat) zu konstatieren. Die Mehrzahl der Fälle weist mit andauernder Markreaktion einen deutlichen Parenchymschwund auf (s. Abb.5).

2. Klinik

2.1. Patientengut, katamnestische Daten, Leitsymptomatik

Auch bei der zellreich-hyperergischen Markreaktion war keine eindeutige Geschlechtspräferenz festzustellen, das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 100:115, ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts zeigte sich jedoch bei der Gruppe mit Markeosinophilie. Deutlich über dem Altersmedian von 50 Jahren - bezogen auf die gesamte Gruppe - lagen die Mastozytosefälle mit einem Median von 59 Jahren, die Altersbreite reichte insgesamt von 7 bis 82 Jahre. Die mittlere Anamnesedauer betrug 5 Jahre, sie war bei der Mastozytosegruppe mit 2 Jahren am kürzesten und am längsten bei der plasmazellreichen Form mit 6 1/2 Jahren (Medianwerte).

Vom Beginn der Erstsymptomatik bis zur Myelotomie verstrichen bei der eosinophilen und der mastzellreichen Form jeweils knapp 20, bei der plasmazelligen Form 23 Monate.

Als herausragende Leitsymptome imponierten Allgemeinsymptome, Gelenkschwellungen und Fieber bei 75% der Patienten. Dabei trat Allgemeinsymptomatik in allen 3 histologisch unterschiedenen Formen etwa gleich häufig, Gelenkschwellungen bei der plasmazellreichen und eosinophilen Form, Fieber bevorzugt bei der plasmazellreichen Form auf. Von den klinischen und biochemischen Befunden rangierten Blutbildveränderungen vor Sturzsenkung, Splenomegalie und Lymphadenopathie. Dabei waren Auffälligkeiten des peri-

Tab.26:

Patientengut, katamnestische Daten und
Leitsymptomatik bei
GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Männer : Frauen	36:53	49:46	15:16
Altersmedian (Jahre)	45	48	59
Altersbreite (Jahre)	8-82	7-75	9-81
Anamnesedauer (a)	n=19	n=12	n=11
(Jahre)	3,0 $\pm$ 1,2	6,5 $\pm$ 0,9	2,0 $\pm$ 0,4
Erstsymptome-Biopsie (a)	n=69	n=72	n=21
(Monate)	8,0 $\pm$ 1,4	6,0 $\pm$ 2,3	8,0 $\pm$ 4,0
Leitsymptome:	n=85	n=91	n=30
Arthralgien	24%	29%	13%
Fieber	17%	26%	13%
Anämiezeichen	6%	7%	20%
Knochenschmerzen	5%	6%	17%
Blutung	2%	4%	3%
andere	46%	28%	34%
B-Symptomatik:	n=85	n=89	n=29
positiv	54%	69%	41%
Leitbefunde:	n=85	n=91	n=31
Blutbild, Diff.-BB	34%	34%	55%
BKS	19%	30%	16%
Splenomegalie	17%	14%	3%
Lymphadenopathie	17%	13%	3%
Sternalpunktat	0%	3%	3%
andere	13%	6%	20%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

pheren Blutbildes in der Mastozytosegruppe mit 55% führend, nicht so diskrepant waren die Differenzen bezüglich der Verteilung der Sturzsenkung - am häufigsten bei Plasmazytose - der Splenomegalie und der Lymphknotenschwellungen, die bei eosinophiler Markreaktion geringgradig häufiger anzutreffen waren als bei der plasmazellreichen Variante. 59% aller Patienten mit gemischtzellig-hyperergischer Myelitis wiesen einzelne oder kombinierte Allgemeinsymptome auf (s. Tab.26).

Tab.27:

 Periphere Blutwerte und KM-Zytologie bei
 GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Hb-Wert (g/dl)	n=81	n=89	n=28
< 8	5%	6%	14%
8-12	44%	61%	47%
>12	51%	33%	39%
Leukozyten (l/mm ³)	n=82	n=89	n=30
<4000	11%	24%	40%
4000-10000	60%	54%	60%
>10000	29%	22%	0%
Thrombozyten (1000/mm ³)	n=70	n=83	n=24
<50	1%	2%	17%
50-300	72%	71%	71%
>300	17%	27%	12%
Sternalpunktat:	n=19	n=31	n=7
reaktiv	53%	74%	57%
unauffällig	21%	7%	0%
leeres Mark	4%	7%	43%
punctio sicca	11%	5%	0%
Neoplasie	11%	7%	0%
Normoblasten peripher	n=75	n=75	n=24
positiv	1%	3%	0%

2.2. Peripheres Blutbild und Knochenmarkzytologie

Zytopenien des peripheren Blutbildes waren bei gemischtzelliger Myelitis insgesamt seltener als bei anderen Formen der Markreaktion. Dennoch wiesen 60% Hb-Werte unter 12 g%, 22% Leukopenien unter 4000/mm³ und 4% Thrombopenien unter 50.000/mm³ auf. Weniger die Anämien als vielmehr die Leuko- und Thrombozytopenien gingen dabei fast ausschließlich zu Lasten der mastzellreichen Form.

Während Markeosinophilie und Plasmozytose häufiger mit Leukozytosen und Thrombozytosen als mit entsprechender Zellreduktion im Blutbild einhergingen, fand sich in der Mastozytosegruppe kein einziger Fall mit Leukozytose; Thrombopenien waren hier häufiger als Thrombozytosen.

Das Ergebnis von Sternalpunktionen lag insgesamt nur in einem Viertel der Fälle vor. In den Gruppen mit Markeosino-

Tab. 28:

Retikuloendotheliale Organe und
Enzymdiagnostik bei
GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Hepatomegalie	n=79 40%	n=87 36%	n=29 38%
Splenomegalie	n=79 30%	n=86 34%	n=29 20%
Lymphadenopathie	n=79 29%	n=86 30%	n=29 3%
Transaminasen: erhöht	n=60 25%	n=74 26%	n=12 8%
APH: erhöht	n=58 17%	n=66 21%	n=21 14%
LDH: erhöht	n=44 34%	n=45 13%	n=12 8%

philie und Mastozytose wurden die angetroffenen Markveränderungen in über der Hälfte der Fälle, bei plasmazelliger Markreaktion in 75% als reaktiv eingestuft. 21% der Fälle mit histobiologisch sicher identifizierter Markeosinophilie waren zytologisch als Normalbefund angesehen worden, in 43% der Mastozytosefälle fand sich ein sogenanntes "leeres" Mark, 7% der Fälle aus der Plasmazytosegruppe waren als Multiples Myelom fehldiagnostiziert worden (s. Tab.27).

2.3. Leber- und Milzgröße, Enzymdiagnostik, weitere histologische Befunde

Hepatomegalie trat in 37%, Splenomegalie in 30%, Lymphknotenschwellungen in 26% der Fälle auf. Verteilten sich die zu meist geringgradigen Lebervergrößerungen ohne Unterschied auf die 3 Gruppen, so fand sich Splenomegalie bei der Mastozytoseform deutlich seltener (17%); Lymphadenopathie trat bei dieser Reaktionsform nur in 3% der Fälle ohne Zusammenhang mit den der Markreaktion zugrundeliegenden klinischen Krankheitsbildern auf. Lymphknotenschwellungen und Spleno-

Tab. 29:

 Humorale Entzündungsparameter bei
 GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
BKS (mm/1.Stunde)	n=71	n=77	n=30
50-100	28%	22%	30%
>100	11%	32%	13%
α_2 -Globuline (rel%)	n=69	n=72	n=23
>13	25%	36%	13%
γ -Globuline (rel%)	n=68	n=75	n=23
>25	19%	33%	13%

megalie waren bei der Plasmozytosegruppe häufiger als bei Markeosinophilie (s. Tab.28).

Ein Drittel der Eosinophiliefälle ging mit einer erhöhten LDH einher.

Insgesamt lagen die Ergebnisse von 90 Biopsien aus anderen Organsystemen vor, bemerkenswerterweise zeigten Biopsien der Haut und der Skelettmuskulatur in nur 6 Fällen eine Vaskulitis, im Knochenmark dagegen in 28 Fällen, also 4,5 mal so häufig.

2.4. Humorale Entzündungsparameter

Die Zeichen sowohl der akuten als auch der chronischen Entzündung waren bei gemischtzelliger Myelitis deutlich ausgeprägt: so wies die Hälfte der Fälle eine stark beschleunigte BKS im Sinne einer Sturzsenkung auf, eine ausgeprägte Vermehrung der α_2 -Globuline war bei 28%, der γ -Globuline bei 25% zu konstatieren. Bei den Fällen mit Markplasmozytose waren die humoralen Entzündungsparameter am ausgeprägtesten, mit Ausnahme des Anteils an Sturzsenkungen zeigten Fälle mit Markeosinophilie stärkere humorale Entzündungsparameter als die Mastrozytosegruppe (α_2 -Globulin und γ -Globulinfraktion, s. Tab.29).

Tab. 30:

Häufigkeit potentiell marktoxischer Substanzen,
vorangegangene Radiotherapie und Steroid-
therapie bei

GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR

	Eosinophile MR.	Plasmazellreiche MR	Mastzellreiche MR
	(n=89)	(n=95)	(n=31)
Medikamentenanamnese (a)	n=55	n=59	n=25
bekannt:	n=55	n=59	n=25
Analgetika	10	14	6
Tuberkulostatika	3	10	2
Chloramphenicol	3	1	0
Zytostatika	2	2	0
Immunsuppressiva	3	4	0
übrige marktoxische			
Antibiotika	11	8	3
Alkohol	0	4	2
KEINE toxischen Substanzen	23	15	12
Zustand nach herdförmiger	n=80	n=82	n=27
Radiatio	5%	2%	0%
Corticosteroide:	n=54	n=56	n=14
Dauertherapie	54%	62%	36%

(a): Angaben entsprechen Fallzahlen

2.5. Einfluß der Therapie, knochenmarktoxische Schäden

In 129 von 215 untersuchten Fällen lagen Angaben über Verabreichung oder Abusus potentiell marktoxischer Substanzen vor, in 47% dieser Fälle mußte die Möglichkeit einer Stromareaktion im Sinne eines medikamentös-toxischen oder -allergischen Schadens in Erwägung gezogen werden. Analgetika und Antirheumatika, Tuberkulostatika, Alkohol, Immunsuppressiva, Chloramphenicol und Zytostatika waren als in Frage kommende schädigende Agentien in dieser Reihenfolge zu diskutieren. Dabei fiel auf, daß auf die mit dem größten Anteil peripherer Zytopenien einhergehende Mastozytosegruppe keine Fälle von immunsuppressiver oder zytostatischer Therapie entfallen waren, diese verteilten sich gleichmäßig auf die eosinophile und plasmazellreiche Form. Analgetika- und Antirheumatikagebrauch fanden sich in allen

3 histologisch trennbaren Gruppen zu gleichen Anteilen, eine tuberkulostatische Dreifachtherapie kam besonders bei plasmazellreichen Markreaktionen vor, Alkoholabusus fand sich bei mastzellreicher und plasmazelliger Markreaktion.

Einer lokalen Röntgenbestrahlung waren 4 Patienten mit eosinophiler und 2 mit plasmazelliger Markreaktion unterzogen worden. Entsprechend dem relativ hohen Anteil an Erkrankungen aus dem Formenkreis der Kollagenosen waren knapp die Hälfte der Patienten der eosinophilen und plasmazellreichen Gruppe (je 46%) und 36% der Mastozytosegruppe über einen längeren Zeitraum mit Steroiden therapiert worden. Diese Therapieform darf wegen ihrer stimulierenden Wirkung auf die Hämatopoiese bei Betrachtung der morphometrisch ermittelten Oberflächenanteile des Zellmarks bei gemischtzelliger Markreaktion (s. Tab.30) nicht außer acht gelassen werden. Andererseits spricht es für die Eigenständigkeit der gemischtzelligen Myelitis, daß die vorgenannten Stromaveränderungen auch unter überwiegend langfristiger Steroidtherapie nachweisbar waren.

2.6. Klinische Diagnosen

Eosinophile Markreaktion: Sarkoidose (13), TBC, Sklerodermie, Felty-Syndrom, unklare Eosinophilie (je 8), Periarteriitis nodosa (5), Immunkomplexvaskulitis (4), Non-Hodgkin Lymphome niedrigen Malignitätsgrades, primär chronische Polyarthritiden, metastasierende Malignome (je 3), Lues, eosinophiles Lungeninfiltrat, chronisch obstruktive Bronchopneumopathie, M. Schönlein-Henoch, Histiozytosis X (je 2), M. Hodgkin, unklare Anämie, Eisenmangelanämie, Pyelonephritis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Hepatitis, M. Wegener, Hydantoin-Vaskulitis, M. Winiwarter-Bürger, Dermatomyositis, Sjögren-Syndrom, generalisierte Sepsis, unklare Infektionserkrankung, Osteoporose, dysplastische Osteopathie (je 1).

Plasmazellreiche Markreaktion: Medikamentös-toxische Agranulozytose (16), Sarkoidose, Felty-Syndrom (je 12), TBC (10), Immunkomplexvaskulitis, unklare Infektionserkrankungen (je 5), unklare Plasmozytose (4), Polymyalgia rheumatica, Periarteriitis nodosa, primär chronische Polyarthritiden (je 3), M. We-

gener, M. Schönlein-Henoch, M. Bechterew (je 2), Multiples Myelom, Non Hodgkin-Lymphom niedrigen Malignitätsgrades, M. Hodgkin, Haarzelleukämie, Histiozytosis X, unklare Anämie, Glomerulonephritis, Colitis ulcerosa, Leberzirrhose, Pankreatitis, M. Winiwarter-Bürger, Still-Syndrom, Sharp-Syndrom, Yersiniose, Porphyrie, metastasierendes Malignom (je 1).

Mastzellreiche Markreaktion: TBC (5), aplastisches Syndrom (4), medikamentös-toxische Agranulozytose, Immunkomplex-Vaskulitis (je 3), Glomerulonephritis, Osteoporose (je 2), M. Hodgkin, perniziöse Anämie, Eisenmangelanämie, unklare Granulozytopenie, Lungenfibrose, M. Wegener, Arteriitis temporalis, Sklerodermie, Sjögren-Syndrom, Malaria, unklare Infektionserkrankung, Sarkoidose (je 1).

3. Zusammenfassung

Die gemischtzellig-hyperergische Markreaktion ist der häufigste Typ entzündlicher Markprozesse, in unserem Biopsiegut fand sie sich in 9,2%, dabei kamen die plasmazellreiche (5,3%) und eosinophile (3,5%) Myelitis öfter vor als Fälle mit vorwiegender Mastozytose (0,4%). Die gewählte Einteilung berücksichtigt, daß die isolierte Steigerung einer Zellreihe eher selten auftritt. Die Beobachtung von 20 Verlaufsfällen, in denen der ursprünglich einmal angetroffene morphologische Entzündungscharakter beinahe ausnahmslos beibehalten wurde, unterstützt unsere Annahme von typischen Kombinationen: am häufigsten waren die eosinophil-plasmazellige, die plasmazellig-mastzellige und die mastzellig-eosinophile Form der gemischtzelligen Myelitis (s. Abb.5, 6).

Markeosinophilie und Markplasmozytose zeigten weitgehend konkordantes Verhalten bezüglich histologischer und klinischer Parameter. Eine reaktive Steigerung der Granulopoiese bis zur leukämoiden Reaktion fand sich bei beiden Formen etwa gleich häufig, fast obligat schien die Vermehrung der Megakaryopoiese (96%) bei Markeosinophilie, die sich dabei lediglich durch das Fehlen atypischer Megakaryozyten (keine Kernpolymorphien, kein Anhalt für Kern-Zytoplasma Reifungsdissoziation) und durch die unterschiedliche topographische Anordnung in den Markräumen (diffuses

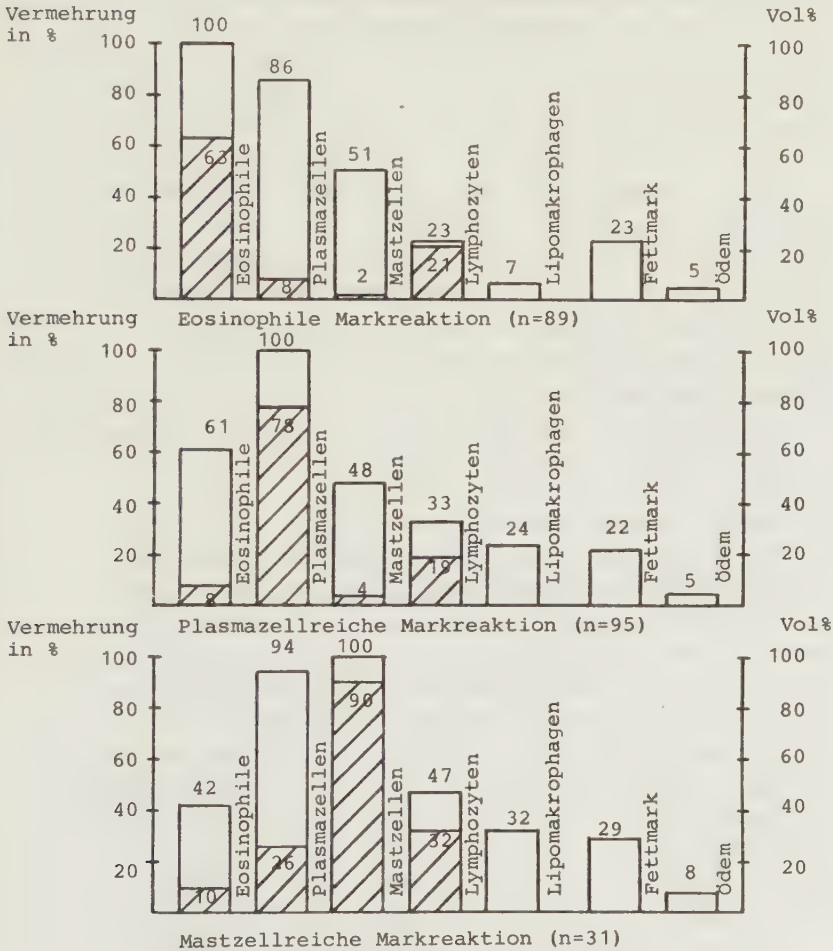
statt herdförmiges Verteilungsmuster) von der Histologie der reifzelligen Megakaryozytären Myelose abhob.

Im Gegensatz dazu stand die auffällige Reduktion der Hämatopoiese bei der mastzellreichen Form, von der die Granulopoiese (61%) am ausgeprägtesten, die Megakaryozytopoiese am geringsten (19%) betroffen war. Die Erythropoiese war bei den Reaktionsformen vermindert. Der morphometrisch ermittelte Oberflächenanteil des Zellmarks lag bei überwiegender Mastozytose mit 31% deutlich unter dem bei Eosinophilie und Plasmazytose angetroffenen und auch noch unter dem Normalwert von 37 Vol%.

Entzündliche Veränderungen des arteriellen Gefäßschenkels waren ebenso obligat wie Sinusendotheldissoziation und diffuse Markhämmorrhagie. Mastozytosefälle zeigten eher eine Tendenz zur Rarefizierung des Marksinussystems, in Übereinstimmung damit auch vermehrt interstitielles Ödem bei erhöhtem Fettmarkanteil gegenüber den beiden anderen Reaktionsformen dieser Gruppe. Gesteigertes Auftreten von Lipomakrophagen und Lymphozyten fand sich ebenfalls bevorzugt bei mastzelliger Myelitis (s. Abb.5).

In Zusammenschau mit den klinischen Angaben lassen diese histologischen Befunde darauf schließen, daß eine ausgeprägte reaktive Mastozytose auf markatrophische Prozesse hinweisen kann, auch wenn deren typisches histologisches Korrelat - die Markatrophie - noch nicht vorliegt. So fanden sich periphere Zytopenien bei mastzellreicher Markreaktion in einem Drittel (10 Fälle), also wesentlich häufiger als bei Markeosinophilie oder Plasmazytose. In 4 dieser Fälle (13%) - alle mit Lipomakrophagenvermehrung und diffuser lymphozytärer Infiltration - fand sich kein Anhalt für eine sekundäre Markreaktion, sie mündeten sämtlich in eine idiopathische aplastische Anämie. Lediglich in 8 Fällen von eosinophiler Markreaktion (9%) und 4 Fällen von plasmazelliger Markreaktion (4%) war die Ursache unklar geblieben. Überwiegend waren die 3 beschriebenen Reaktionsformen der gemischtzelligen Myelitis auf "hyperergische" Erkrankungen ("Kollagenosen"), Infektionskrankheiten, Sarkoidose, Lymphogranulomatose bzw. sogenannte Non-Hodgkin-Lymphome oder metastasierende Malignome zurückzuführen.

Abb.6: Entzündliche Infiltration, Ödem- und Fettmarkanteil
bei GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHER MR



1. Überwiegende Kombination von eosinophil-plasmazelliger, plasmazellig-mastzelliger und mastzellig-eosinophiler Myelitis.
2. Zusammenhang zwischen reaktiver Myelitis, lymphzelliger Infiltration, Auftreten von Lipomakrophagen sowie Ödem- und Fettmarkvermehrung.

c. Die exsudativ-nekrotisierende und die exsudativ
-atrophierende Markreaktion

1. Histologie

1.1. Definition

Gemeinsames histologisches Korrelat ist eine - in der Regel bei der nekrotisierenden Markreaktion stärker ausgeprägte - interstitielle Flüssigkeitsansammlung, meist von proteinreicher, seltener seröser Beschaffenheit. Daneben finden sich Hämorrhagien, fibrinoide Nekrosen, Gefäßläsionen und mehr oder weniger zahlreiche Entzündungszellen.

1.2. Einteilung der exsudativen Markreaktion

Die nekrotisierende unterscheidet sich von der atrophierenden Form der exsudativen Markreaktion hauptsächlich durch die Menge des Zellmarks: während die nekrotisierende Markreaktion durchschnittlich normale morphometrische Werte für den Anteil an Myelopoiese aufweist, zeigt sich bei der atrophierenden Markreaktion ein extremer Schwund des Markparenchyms. Beide Formen werden hier zusammen vorgestellt, denn es wird im Folgenden gezeigt, daß sie im wesentlichen einer akuten und einer chronischen Verlaufsform der exsudativen Markreaktion entsprechen.

Anders stellt sich das Bild des rein ödematös überschwemmten Marks mit exzessiver Ausbreitung des interstitiellen Ödems und völligem Schwund der Myelopoiese dar. Da hier entweder Eiweißmangelzustände oder Störungen der Mikrozirkulation die Ursache sind, werden diese Störungen außerhalb der Reihe der entzündlichen Veränderungen betrachtet, aber unter der Bezeichnung "Gallertmark" zum Vergleich herangezogen.

1.3. Häufigkeit

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit 55 Fälle mit atrophierender und 31 mit nekrotisierender Markreaktion untersucht, daneben 8 Fälle mit Veränderungen im Sinne von Gallertmark. Exsudativ-atrophierende Markreaktionen waren mit 1,8%, exsudativ-nekrotisierende mit 0,3% in einem Biopsiegut von ca. 25.000 Fällen vertreten.

1.4. Verhalten der Myelopoiese

Die Reduktion der Hämatopoiese war bei der exsudativ-nekrotisierenden Markreaktion (Medianwert 24,0 Vol%) definitionsgemäß geringer als bei der atrophierenden Form (Medianwert 5,0 Vol%). Hier waren die drei myeloidischen Zellreihen fast immer gleichmäßig vermindert; dort überwog die Schädigung der Granulopoiese bei weitem über die zumeist nur leichte Verminderung der Erythropoiese. Vermehrtes Vorkommen einer Zellreihe trat bei atrophierenden Markprozessen definitionsgemäß nicht, bei nekrotisierenden Markreaktionen dagegen häufiger auf.

Betrachtet man den Reifegrad der Myelopoiese, so findet man, daß etwa die Hälfte der Fälle nekrotisierender Markreaktionen eine überwiegend milde Reifungshemmung sämtlicher 3 Zelllinien aufweist, dagegen war bei atrophierenden Markreaktionen die Reifungsstörung der Erythropoiese deutlicher ausgeprägt als die der Granulo- und Megakaropoiese.

Die Eosinophilen verhielten sich anteilmäßig entsprechend der Granulopoiese, eine auch nur mäßige Eosinophilie wurde in keinem einzigen Fall einer exsudativen Markreaktion beobachtet (s. Tab.31).

1.5. Verhalten des spongiösen Knochens

Sowohl Mittel- als auch Medianwerte zeigten für beide Formen der exsudativen Markreaktion grenzwertig erniedrigte Spongiosavolumina, bei den Fällen mit Gallert-

Tab.31:

Hämatopoiese bei EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Zellmark (Vol%) (a)	24,0 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 0,9	4,0 $\pm$ 6,9
Erythropoiese:			
vermindert	84%	93%	100%
normal	16%	7%	0%
vermehrt	0%	0%	0%
Reifungshemmung	45%	71%	88%
Granulopoiese:			
vermindert	74%	94%	100%
normal	10%	4%	0%
vermehrt	16%	2%	0%
leukämoid	0%	0%	0%
Reifungshemmung	52%	52%	75%
Eosinophile Granulozyten:			
vermindert	52%	78%	87%
normal	25%	9%	13%
vermehrt	23%	13%	0%
stark vermehrt	0%	0%	0%
Megakaryopoiese:			
vermindert	36%	85%	100%
normal	42%	11%	0%
vermehrt	16%	4%	0%
leukämoid	6%	0%	0%
Reifungshemmung	36%	38%	75%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

mark lag das Spongiosavolumen im Normbereich. Eine gleichzeitige rarefizierende Osteopathie trat bei der atrophierenden Form häufiger auf als bei der nekrotisierenden (56 bzw. 45% der Fälle); eine Knochenumbausteigerung war umgekehrt bei der nekrotisierenden Form häufiger (58 bzw. 51%). Geflechtknochenneubildung ließ sich bei beiden Formen nicht nachweisen (s. Tab.32).

Tab.32:

Spongiöser Knochen bei EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Spongiosa (Vol%) (a)	23,0 $\pm$ 0,6	23,0 $\pm$ 0,6	25,5 $\pm$ 2,3
Spongiosastruktur			
normal	48%	42%	25%
Osteopenie	45%	56%	50%
Osteosklerose	7%	2%	25%
Knochenumbau			
keine Steigerung	42%	49%	50%
OB↑	10%	22%	24%
OK↑	13%	7%	13%
OB + OK↑	35%	22%	13%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

1.6. Verhalten des Markstromas

Arteriellles Gefäßsystem: Sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht zeigten exsudative Markreaktionen die ausgeprägtesten Veränderungen des arteriellen Gefäßsystems: in beinahe der Hälfte der Fälle (46%) war bei der atrophierenden Markreaktion die Anzahl arterieller Kapillaren deutlich reduziert, ausgeprägtes perikapilläres Ödem mit Endothelverquellung war die Regel. Die eindrucksvollsten Kapillarveränderungen von allen untersuchten Fällen bot die nekrotisierende Myelitis: zwar war keine Rarefizierung des Kapillarsystems zu konstatieren, doch ging die akute entzündliche Reaktion in 77% der Fälle mit Kapillarnekrosen einher. "Verdämmernde" Kapillaren zeigten auch 4 der 8 Fälle von Gallertmark. Für die größeren arteriellen Gefäße ließ sich dieser Unterschied tendenziell ebenso deutlich herausarbeiten, auch wenn der Anteil an Arterien bzw. Arteriolen mit nekrotischen Veränderungen im Fall der nekrotisierenden Markreaktion mit 29% bedeutend unter dem nekrotischer Kapillaren lag (s. Tab.33).

Tab. 33:

Markgefäßsystem bei EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Wandveränderungen von			
-Arterien, Arteriolen:			
normal	6%	13%	13%
Endothelverquellung, Ödem	39%	58%	37%
Nekrosen	29%	7%	0%
Arteriosklerose	26%	22%	50%
-arteriellen Kapillaren:			
normal	0%	12%	0%
Endothelverquellung,			
Plasmozytose	22%	80%	50%
Nekrosen	78%	6%	50%
eosinophil-lymphzellige			
Infiltrate	0%	2%	0%
-Marksinus:			
normal	3%	6%	0%
Endotheldissoziation (2)	68%	46%	25%
Ektasie + Wandsklerose (3)	10%	33%	62%
(2) + (3)	19%	15%	13%
Menge arterieller Kapillaren:			
vermindert	0%	46%	50%
normal	100%	54%	50%
vermehrt	0%	0%	0%
Inhalt der Marksinus: (a)			
unauffällig	0%	9%	0%
hyperämisch	9%	9%	0%
proteinreich	96%	91%	100%
unreife Hämatopoiese	3%	2%	0%
Marksinus (Vol%) (b)	4,0 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3	5,0 $\pm$ 1,2

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

(b): Medianwerte, Standardabweichung

Marksinussystem: Die morphometrisch ermittelten Oberflächenwerte des venösen Markgefäßsystems wichen nur gering von der Norm ab, die Anzahl der Marksinus war jedoch bei nekrotisierenden und atrophierenden Markreaktionen in 23% bzw. 35% der Fälle reduziert. Ein vermehrter Anteil an Marksinus fand sich nur bei 3 der 8 Fälle mit Gallertmark in Verbindung mit Reorganisation des proteinreichen Ödems durch feines Granulationsgewebe mit Endothelzellbildung. Sinusendotheldissoziation war der herausragende Befund bei nekrotisierender

Tab.34:

Fettmark und Interstitium bei

EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Fettmark (Vol%) (a)	33,0 $\pm$ 2,0	52,0 $\pm$ 2,9	16,0 $\pm$ 3,5
Ödem (Vol%) (a)	13,0 $\pm$ 1,2	8,0 $\pm$ 0,6	40,5 $\pm$ 7,8
interstitielles Ödem:			
fehlend	0%	4%	0%
serös	48%	49%	0%
proteinreich	23%	47%	100%
fibrinoide Nekrosen	29%	0%	0%
Markhämmorrhagie:			
fehlend	7%	29%	37%
mäßig ausgeprägt	23%	36%	26%
stark ausgeprägt	71%	35%	37%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

Markreaktion; bei atrophierender Myelitis dagegen war dieses Merkmal nur wenig häufiger vertreten als eine Sinusektasie. Die Sinuslumina enthielten größtenteils proteinreiches Material (s. Tab.33).

Interstitium: Ein seröses, vorzugsweise diffus ausgebreitetes Ödem fand sich bei nekrotisierender und atrophierender Form in gleicher Häufigkeit, gelatinöses Exsudat war bei Gallertmark obligat und bei atrophierenden Markreaktionen doppelt so häufig wie bei nekrotisierenden anzutreffen. Letztere zeigten bemerkenswerterweise in 29% der Fälle fibrinoide Marknekrosen sowie die stärkste hämorrhagische Markdurchtränkung (s. Tab.34).

Entzündungszellen: Beide Formen der exsudativen Markreaktion gingen regelmäßig mit einer deutlichen Plasmazytose einher, eine massive Plasmazellvermehrung war bei der nekrotisierenden Markreaktion doppelt so häufig wie bei der atrophierenden Myelitis. Russell-Körperchen fanden sich am häufigsten bei atrophierender Markreaktion. Diese Form wies auch den höchsten Anteil an Gewebsmastzellen auf, deren diffuse oder gefäßbezogene Vermehrung fast obligat schien. Lymphzellinfiltrate fanden sich

Tab. 35:

Stromazellen, Histiophagozytose und
Hämosiderinspeicherung bei

EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Plasmazellgehalt:			
vermindert	0%	4%	0%
normal	3%	13%	25%
mittelgradig vermehrt	65%	68%	75%
extrem vermehrt	32%	15%	0%
Russell-Körperchen:			
positiv	48%	87%	25%
Gewebsmastzellengehalt:			
vermindert	3%	2%	0%
normal	36%	26%	87%
mittelgradig vermehrt	45%	59%	13%
extrem vermehrt	16%	13%	0%
Lymphozytengehalt: (a)			
normal	48%	36%	50%
noduläre Hyperplasie	26%	22%	0%
interstitielle Vermehrung	32%	51%	50%
MPS:			
normal	13%	29%	50%
Lipomakrophagen vermehrt	19%	58%	0%
Nukleophagozytose vermehrt	68%	13%	50%
Markzellnekrosen: (a)			
nicht vermehrt	10%	36%	62%
Normoblastenpyknosen	36%	42%	0%
Granulozytennekrosen	77%	25%	37%
Megakaryozytennekrosen	16%	4%	13%
Hämosideringehalt:			
vermindert - fehlend	36%	24%	87%
normal	16%	37%	13%
vermehrt	32%	26%	0%
grobschollig vermehrt	16%	13%	0%

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

ebenfalls bei der atrophierenden Markreaktion am häufigsten; bei beiden Formen überwog der diffuse (interstitielle) Verteilungstyp den nodulären Infiltratcharakter, der bei Gallertmark nicht vorkam (s. Tab.35).

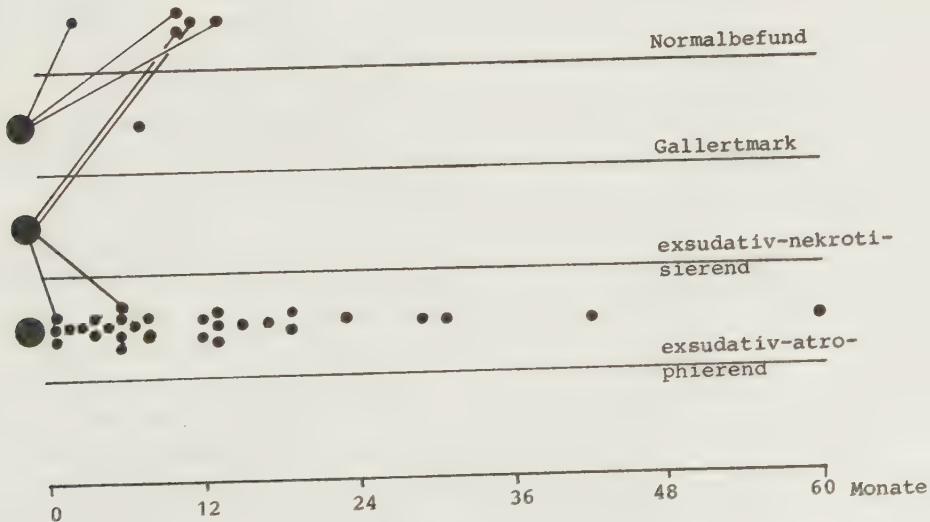
Phagozytose und Hämosiderin: Zeigte die atrophierende Markreaktion ein deutlich gesteigertes Auftreten von Lipomakrophagen (58%), so war Nukleophagozytose der führende histiozytäre Befund bei nekrotisierender Markreaktion (68%). Diese entsprach dem gesteigerten Zelluntergang (90% der Fälle), wobei Nekrosen von Granulozyten überwogen. Für das Speichereisen ließen sich keine Regelmäßigkeiten nachweisen, abgesehen davon, daß in der Gruppe mit Gallertmark Hämosiderin kaum gefunden wurde (s. Tab.35).

1.7. Verlaufsbeobachtungen

Insgesamt konnten bis zu 4 Verlaufsbiopsien in 29 Fällen untersucht werden, am häufigsten beim atrophierenden Typ (n=23), nur zwei Fälle von nekrotisierenden Markreaktionen gingen nach jeweils kurzer Beobachtungszeit (1 bzw. 6 Monate) in die atrophierende Form über.

Abb.7: Verlaufsbeobachtungen bei exsudativer Myelitis

EXSUDATIVE MR
35 Verlaufsbiopsien (29 Patienten)



3 Fälle von atrophierender Markreaktion - davon 2 nach Knochenmarktransplantation - erwiesen sich im Verlauf als reversibel. Bei dem 3. Fall handelte es sich um eine Spontanremission nach Chlorampenicoltherapie. Die übrigen 20 Fälle mit primär atrophierender Myelitis zeigten bei weiteren Kontrollbiopsien einen weitgehend unveränderten Befund.

Die Verlaufsbeobachtungen bei exsudativer Markreaktion mit zeitlichem Ablauf und Wechsel der entzündlichen Reaktionsform sind in Abb.7 dargestellt.

2. Klinik

2.1. Patientengut, katamnestische Daten, Leitsymptome

Von den untersuchten 94 Patienten waren fast ebenso-viele Frauen wie Männer (49:45). Die Altersbreite lag bei 5 bis 77 Jahren. Bezüglich des Altersmedians bestanden deutliche Differenzen: der niedrigste Alterswert bestand bei den Fällen mit Gallertmark (20 Jahre), ein mittlerer belief sich auf 33 Jahre bei der atrophierenden und der höchste auf 44 Jahre bei der nekrotisierenden Markreaktion. Die Anamnesedauer lag im Median bei 4 Jahren, sie war am kürzesten beim nekrotisierenden Typ, am längsten bei den Fällen mit Gallertmarkveränderungen. Vom Auftreten der Erstsymptomatik bis zur Myelotomie vergingen dementsprechend durchschnittlich 14 Monate in der Gruppe der Fälle mit Gallertmark, 13 Monate in der Gruppe der atrophierenden und 8 Monate als kürzeste Zeitspanne bei der Form der nekrotisierenden Markreaktion.

Als Leitbefunde imponierten in 87% Veränderungen des Blutbilds und des Differentialblutbilds. Bei 16% der Patienten mit nekrotisierender Markreaktion war laborchemisch eine Sturzsenkung auffälligster Befund, als Leitsymptome dominierten Fieber, Anämie und weitere Allgemeinsymptome. Bei der atrophierenden Markreaktion standen Anämie, Blutungsneigung und Fieber im Vordergrund. In den Fällen mit Gallertmark war der Gewichtsverlust das gemeinsame

Tab.36:

Patientengut, katamnestische Daten und
Leitsymptomatik bei EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Männer : Frauen	15:16	29:26	5:3
Altersmedian (Jahre)	44	33	20
Altersbreite (Jahre)	16-76	5-77	11-49
Anamnesedauer (a) (Jahre)	n=19 3,0 $\pm$ 0,6	n=32 4,0 $\pm$ 0,9	n=6 5,5 $\pm$ 1,2
Erstsymptome-Biopsie (a) (Monate)	n=24 5,0 $\pm$ 2,0	n=52 4,5 $\pm$ 1,2	n=6 8,0 $\pm$ 9,5
UEBZ ab Biopsie (b) (Monate)	n=22 33,4 $\pm$ 8,6	n=33 31,3 $\pm$ 5,9	n=6 49,2 $\pm$ 11,8
Leitsymptome:	n=31	n=54	n=8
Anämiezeichen	23%	30%	0%
Blutung	16%	28%	0%
Fieber	32%	13%	0%
Kachexie	0%	0%	100%
andere	29%	29%	0%
B-Symptomatik:	n=31	n=53	n=8
positiv	84%	79%	87%
Leitbefunde:	n=31	n=54	n=8
Blutbild, Diff.-BB	81%	89%	100%
BKS	0%	0%	0%
Sternalpunktat	16%	2%	0%
Splenomegalie	0%	0%	0%
andere	0%	3%	0%

(a): Medianwerte, Standardabweichung
(b): Mittelwerte, Standardabweichung

Merkmal.

Kombinierte Allgemeinsymptome im Sinne einer B-Symptomatik traten in allen 3 Gruppen etwa gleich häufig auf (s. Tab.36).

2.2. Peripheres Blutbild und Knochenmark-Zytologie

Die atrophierende Markreaktion wies den höchsten Anteil an Fällen mit manifester Anämie auf, davon auch die meisten schweren Anämien mit Werten um 8 g% Hb. Auch Leuko-

Tab.37:

 Periphere Blutwerte und KM-Zytologie bei
 EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Hb-Wert (g/dl)	n=30	n=52	n=8
< 8	43%	52%	10%
8-12	24%	33%	40%
> 12	23%	15%	50%
Leukozyten (l/mm ³)	n=31	n=52	n=8
< 4000	52%	71%	62%
4000-10000	25%	29%	25%
> 10000	23%	0%	13%
Thrombozyten (100/mm ³)	n=29	n=50	n=8
< 50	14%	52%	0%
50-300	65%	46%	87%
> 300	21%	2%	13%
Sternalpunktat:	n=14	n=32	n=6
leeres Mark	22%	57%	33%
reaktiv	43%	22%	67%
Neoplasie	14%	9%	0%
unauffällig	14%	6%	0%
punctio sicca	7%	3%	0%
unklar	0%	3%	0%

zyto- und Thrombozytopenien waren weitaus häufiger als bei der nekrotisierenden Form. In 7% der Fälle mit atrophierender Markreaktion enthielt das periphere Blutbild Normoblasten. Sternalpunktionen waren in 52 der untersuchten Fälle durchgeführt worden: während bei Gallertmark und nekrotisierender Markreaktion überwiegend reaktive Veränderungen vor hypozellulärem Mark diagnostiziert wurden, überwog der Befund des "leeren" Marks mit 56% bei der atrophierenden Markreaktion. In 14% der Befunde beim nekrotisierenden Typ und noch in 9% bei der atrophierenden Form war vom zytologischen Befund her eine Hämoblastose erwogen worden (s. Tab.37). Bei Gallertmark fand sich keine hochgradige Zytopenie.

2.3. Leber- und Milzgröße, Enzymdiagnostik

Lediglich in der Gruppe des nekrotisierenden Typus fand

Tab.38:

Retikuloendotheliale Organe und Enzymdiagnostik bei

EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Hepatomegalie	n=28 18%	n=53 21%	n=6 0%
Splenomegalie	n=28 29%	n=53 9%	n=6 0%
Lymphadenopathie	n=28 14%	n=53 15%	n=6 0%
Transaminasen erhöht	n=28 32%	n=45 31%	n=6 33%
APH erhöht	n=23 26%	n=39 10%	n=5 20%
LDH erhöht	n=20 30%	n=37 38%	n=4 50%

sich klinisch eine geringe Splenomegalie (29% der Fälle), geringe Hepatomegalie war ebenfalls selten; sie trat in den beiden Hauptgruppen der exsudativen Markreaktion in knapp 20% der Fälle auf und war nicht auf die vorliegende hämatologische Störung zu beziehen. Außer den Gallertmark-Fällen, bei denen pathologisch hohe Werte der Leberenzyme als Ausdruck des toxisch-nutritiven Leberzellschadens infolge Mangelernährung (Gewichtsverlust in 75%) fast obligat waren, zeigten auch die nekrotisierende und atrophierende Markreaktion häufig pathologische Werte für die APH, Transaminasen und vor allem LDH, die teilweise auf eine hämolytische Komponente bei diesen Markreaktionen zurückzuführen waren (s. Tab.38).

2.4. Humorale Entzündungsparameter

Die Fälle mit nekrotisierender Markreaktion zeigten meist ausgeprägte pathologische Laborwerte im Sinne der akuten Entzündung: eine Erhöhung der α_2 -Globuline trat in 38% auf im Gegensatz zu 13% der Fälle von atrophierender Markreaktion. Hypergammaglobulinämien waren mit 58% bei der

Tab.39:

Humorale Entzündungsparameter bei

EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
BKS (mm/1.Stunde)	n=25	n=41	n=6
50-100	38%	29%	0%
>100	10%	17%	0%
α_2 -Globuline (rel%)	n=26	n=38	n=7
>13	38%	18%	0%
γ -Globuline (rel%)	n=26	n=35	n=7
>25	11%	9%	0%

nekrotisierenden Markreaktion doppelt so häufig als bei atrophierender Myelitis, allerdings fanden sich Extremwerte über 25 rel.% bei beiden Gruppen annähernd gleich oft. Dysproteinämien dieser Art kamen bei Gallertmark-Fällen nicht vor, jedoch bestand hier in 29% zum Zeitpunkt der Knochenmarkbiopsie Hypoproteinämie mit hauptsächlich Hypalbuminämie, so daß diese als pathogenetischer Faktor für das Auftreten des generalisierten Marködems zu diskutieren ist.

Das Vorkommen von Gallertmark war nie mit einer sogenannten Sturzsenkung korreliert, die bei nekrotisierender und atrophierender Myelitis etwa gleich oft auftrat, wobei der Anteil an Spitzenwerten von über 100 mm/1.Stunde bei der atrophierenden Markreaktion deutlich höher lag (s. Tab.39).

2.5. Knochenmarktoxische Substanzen, Therapie

Aufgrund der vorliegenden klinischen Angaben ließ sich eruieren, daß 37 Patienten mit atrophierender Markreaktion (67%) über einen längeren Zeitraum entweder einem beruflich bedingten Kontakt mit knochenmarktoxischen Substanzen (z.B. organische Lösungsmittel) ausgesetzt oder aber einer Therapie mit potentiell knochenmarktoxischen Pharmaka unterzogen worden waren.

Tab.40:

Häufigkeit potentiell marktoxischer Substanzen,
frühere Bestrahlung und Therapie bei

EXSUDATIVER MR

	Exsudativ - nekrotisierende MR	Exsudativ - atrophierende MR	Gallertmark
	(n=31)	(n=55)	(n=8)
Medikamentenanamnese bekannt:	n=31	n=50	n=7
Analgetika	5	8	0
Tuberkulostatika	0	2	0
Chloramphenicol	0	4	0
andere marktoxische			
Antibiotika	7	7	0
Zytostatika	3	2	0
Immunsuppressiva	2	0	1
Benzol u.a. organ.			
Lösungsmittel	0	6	0
KEINE toxischen Substanzen	14	27	6
Zustand nach herd- förmiger Radiatio	n=30 74%	n=52 0%	n=7 0%
Therapieversuche:	n=20	n=39	n=7
symptomatisch	17	21	6
Androgene	3	13	1
KM-Transplantation	0	5	0
Corticosteroide:	n=23	n=39	n=5
Dauertherapie	74%	64%	20%

Ein Einfluß auf atrophierende Markprozesse ließ sich auch für die Einnahme von Analgetika (7 Fälle) und Tuberkulostatika (2 Fälle) wahrscheinlich machen. Dagegen war bei den Patienten mit nekrotisierender Myelitis keine Häufung von bestimmten Pharmaka oder toxischen Schadstoffen festzustellen mit Ausnahme von 5 Fällen, in denen ein Analgetikaabusus in Zusammenhang mit der Grundkrankheit bestand. Insgesamt 5 Patienten mit exsudativer Markreaktion, 3 mit nekrotisierender und 2 mit atrophierender Form, waren einer Chemotherapie unterzogen worden. Nach den vorliegenden klinischen Angaben wurden die meisten Fälle einer symptomatischen Therapie (Transfusionen, Vitamine, Eisen und allgemein robrierende Maßnahmen) unterzogen. Die Transfusionshäu-

figkeit in der Gruppe der atrophierenden Markreaktion betrug 91%, in der Gruppe der nekrotisierenden Markreaktion noch 44%. In den Fällen mit Gallertmark in der Beckenkammbiopsie waren Transfusionen nicht erforderlich, doch wurde 1 Fall mit hartnäckiger Pancytopenie langfristig mit Steroiden behandelt. Bei 52% der Patienten mit nekrotisierender und 64% der Fälle mit atrophierender Markreaktion wurde diese Therapieform ebenfalls angewandt. Weitere Therapiemaßnahmen bestanden in abnehmender Reihenfolge in der Applikation von Androgenen und Immunsuppressiva, bei 5 Patienten mit atrophierender Markreaktion wurde der Versuch einer Knochenmarktransplantation unternommen (s. Tab.40).

2.6. Klinische Diagnosen

Gallertmark: Anorexia nervosa (5), exsudative Gastroenteropathie, unklare Anämie, idiopathische aplastische Anämie (je 1).

Nekrotisierende Markreaktion: Medikamentös-toxischer Knochenmarkschaden (10), idiopathische aplastische Anämie (9), M. Wegener (3), unklare Anämie (2), Strahlenschaden, M. Hodgkin, Colitis ulcerosa, Periarteriitis nodosa, Immunkomplex-Vaskulitis, TBC, Diabetes mellitus (je 1).

Atrophierende Markreaktion: Idiopathische aplastische Anämie (33), medikamentös-toxischer Knochenmarkschaden mit Agranulocytose (8), Fanconi-Anämie (4), Sarkoidose (4), akute undifferenzierte Leukämie, Promyelocytenleukämie, M. Bechterew, TBC, unklare Infektion, Anorexia nervosa (je 1).

3. Prognose

3.1. Histologische Parameter

Die Einteilung exsudativer Markreaktionen in 3 Subtypen bewährte sich in prognostischer Hinsicht: während die Fälle mit Gallertmark keine Absterberate aufwiesen - bei klinisch und in 3 Fällen histologisch nachgewiesener

restitutio ad integrum - zeigten atrophierende und noch deutlicher nekrotisierende Markreaktionen eine schlechte Prognose. Diese Unterschiede erklärten sich durch den hohen Anteil an aplastischen Anämien, die der atrophierenden Markreaktion folgten und aus der Schwere der Grundkrankheiten bei nekrotisierender Markreaktion. Die im Breslow-Test bereits tendentiell zu verfolgenden unterschiedlichen Prognosen ließen sich in der längerfristigen Beobachtungsphase des MANTEL-COX-Tests statistisch auch signifikant sichern (s. Abb.8). Die nekrotisierende Markreaktion zeigt mit zunehmendem Anteil an interstitiellem Ödem einen schlechteren Verlauf, während die atrophierende Form tendentiell schlechtere Überlebenszeiten bei abnehmendem Zellmarkanteil (MANTEL-COX-Test) erkennen ließ (s. Tab.42). Für alle Fälle mit exsudativer Myelitis (s. Abb.9 und 10), aber jeweils auch für die atrophierende (s. Abb.11 und 12) und die nekrotisierende (s. Abb.13) Form ließ sich eine signifikante Abhängigkeit der Überlebenszeit von einem steigenden Grad an Entzündungszellen nachweisen. Sowohl mit zunehmendem Anteil an Plasma- als auch an Gewebsmastzellen verschlechterte sich die Prognose der atrophierenden Markreaktion. Bei der nekrotisierenden Form zeigte sich diese Korrelation für den Grad der Plasmozytose; dagegen verbesserte sich die Prognose der nekrotisierenden Myelitis bei vermehrtem Gehalt an Mastzellen. Im Unterschied zur nekrotisierenden Form wies die atrophierende Myelitis auch bei nodulärer oder interstitieller lymphozytärer Infiltration eine tendentiell deutlich schlechtere Prognose auf (s. Abb.14). Die Prognose exsudativer Markreaktionen verschlechterte sich mit zunehmendem Schweregrad entzündlicher Kapillarveränderungen (s. Abb.15).

3.2. Klinische Parameter

Die überprüften klinischen Variablen ließen bei exsudativ-atrophierender Markreaktion keine prognostischen Rückschlüsse zu, wogegen sich bei exsudativ-nekrotisie-

enden Prozessen Hinweise auf die Prognose aus dem Hb-Wert, der Symptomendauer (s. Abb.16) und, überraschenderweise, auch aus dem Geschlecht der Patienten ergaben (s. Tab.42). Patienten mit schweren Anämien ($Hb < 8 \text{ g\%}$) zeigten ebenso eine schlechtere Prognose wie solche mit Sturzsenkung - letztere bezogen auf das Gesamtkollektiv exsudativer Markreaktionen (s. Abb.17). Männer schnitten bezüglich der medianen Überlebenszeit deutlich schlechter ab als Frauen.

4. Zusammenfassung

Die Einteilung exsudativer Markreaktionen in eine atrophierende (Häufigkeit: 1,8%) und eine nekrotisierende Form (Häufigkeit: 0,3%) bot sich vom histologischen Bild her an, schien für klinische Belange aussagekräftig und bestätigte sich darüberhinaus durch signifikant unterschiedliche Prognosen. Die nekrotisierende Myelitis repräsentiert die akute Schädigung des Markorgans, die sich in floriden entzündlichen Veränderungen des Markparenchyms einerseits und des Markstromas andererseits widerspiegelt. Dabei scheinen die bis zur Nekrose führenden Schädigungen des Markgefäßsystems verantwortlich zu sein für das in ihrer lokalen Nachbarschaft ausgebreitete Ödem mit hochgradiger Infiltration von Entzündungszellen und die sekundären fibrinoiden Nekrosen größerer Markareale. Daneben imponieren oft massenhafte Zellmarknekrosen. Im Gegensatz dazu ist die atrophierende Markreaktion als chronische Entzündung aufzufassen. Bei spezifischem Schwund des Markparenchyms beeindruckt eine lockere interstitielle Infiltration durch Lymphozyten, Plasma- und Gewebsmastzellen neben milder ausgeprägten entzündlichen Veränderungen des Markgefäßsystems, das wie die Spongiosa quantitativ zugunsten eines bereits stark erhöhten Fettmarkanteils mit mehr oder weniger ausgeprägtem interstitiellen Ödem reduziert ist. Von beiden Formen ist die überwiegende Überschwemmung des Marks durch ein proteinreiches Ödem - als Gallertmark bezeichnet - abzugrenzen.

Eine Bestätigung für diese Einteilung lieferten auch die Verlaufsbeobachtungen an 29 Fällen. Gallertmarkveränderungen waren in 3 von 4 Fällen voll reversibel. Bei 2 Fällen mit nekrotisierenden Markreaktionen war innerhalb kurzer Zeit ein Übergang in eine atrophierende Markreaktion festzustellen. Primär atrophierende Markreaktionen waren in 33 Fällen therapieresistent und mündeten in eine Markaplasie, Remissionen wurden nur in 3 Fällen - davon zweimal nach Knochenmarktransplantation - erzielt.

Bei der Form der nekrotisierenden Markreaktion fiel klinischerseits eine hohe Koinzidenz mit der längerfristigen Applikation potentiell knochenmark-toxischer Pharmaka auf, so daß diese Fälle als toxische, reversible Markschäden eingestuft wurden. 9 Fälle mündeten in ein aplastisches Syndrom, darunter die beiden, die in der Verlaufsbiopsie einen Übergang in die atrophierende Form hatten erkennen lassen. Bei 5 Patienten lagen Erkrankungen aus dem Formenkreis der Vaskulitis vor.

In prognostischer Hinsicht unterschieden sich beide Formen der exsudativen Markreaktion ebenso untereinander wie beide von den Fällen mit Gallertmark. Als gemeinsamer prognostisch relevanter histologischer Parameter erwies sich das Ausmaß der Vermehrung an Plasmazellen. Für die nekrotisierende Form bestanden verlässliche prognostische Parameter weiterhin in Ödemanteil, Mastozytose, Hb-Wert, Symptomendauer und Geschlechtsunterschied, bei der atrophierenden Form im Ausmaß der Vermehrung von Gewebsmastzellen und Lymphozyten sowie tendentiell im Zellmarkanteil.

Tab.41:

Prognostisch wertvolle Parameter bei EXSUDATIV-NEKROTISIERENDER MR

	Patienten (Zahl)	Mediane UEBZ (Monate)	Vergleichsstatistik		Prognostischer Wert
			BRESLOW-TEST (p-Wert)	MANTEL-COX-TEST (p-Wert)	
<u>HISTOLOGIE</u>					
Ödem (Vol %):	n=14				
<10	5	41	0,0012	0,0009	+
10-25	8	19			
>25	1	1			
Plasmazellen:	n=17				
fehlend - vermindert	0	-			
normal	1	1			
mittelgradig vermehrt	11	28	0,0002	0,0002	+
extrem vermehrt	5	3			
Mastzellen:	n=16				
fehlend - vermindert	0	-			
normal	8	12	0,0106	0,0078	+
vermehrt	8	28			
<u>KLINIK</u>					
Geschlecht:	n=77				
männlich	8	8	0,0560	0,0897	(+)
weiblich	9	29			
Hämoglobin (g/dl)	n=16				
<8	8	10			
8-12	4	11	0,0336	0,0085	+
>12	4	49			
Symptomendauer (Monate):	n=16				
<3	5	9	0,0573	0,0261	+
3-12	8	14			
>12	3	49			

-90-

Tab.42:

Prognostisch wertvolle Parameter bei EXSUDATIV-ATROPHIERENDER MR

Patienten	Mediane UEBZ	Vergleichsstatistik		Prognostischer Wert
		BRESLOW-TEST	MANTEL-COX-TEST	
(Zahl)	(Monate)	(p-Wert)	(p-Wert)	
<u>HISTOLOGIE</u>				
Zellmark (Vol%):	n=23			
<10	13			
10-20	6	0,1774	0,0765	(+)
>20	4			
Plasmazellen:	n=26			
fehlend - vermindert	5			
normal	16	0,0549	0,1373	(+)
vermehrt	5			
Mastzellen:	n=27			
normal	7	0,0482	0,0460	+
vermehrt	20			
Lymphozyten:	n=27			
normal	8	0,0753	0,0602	(+)
vermehrt	19			

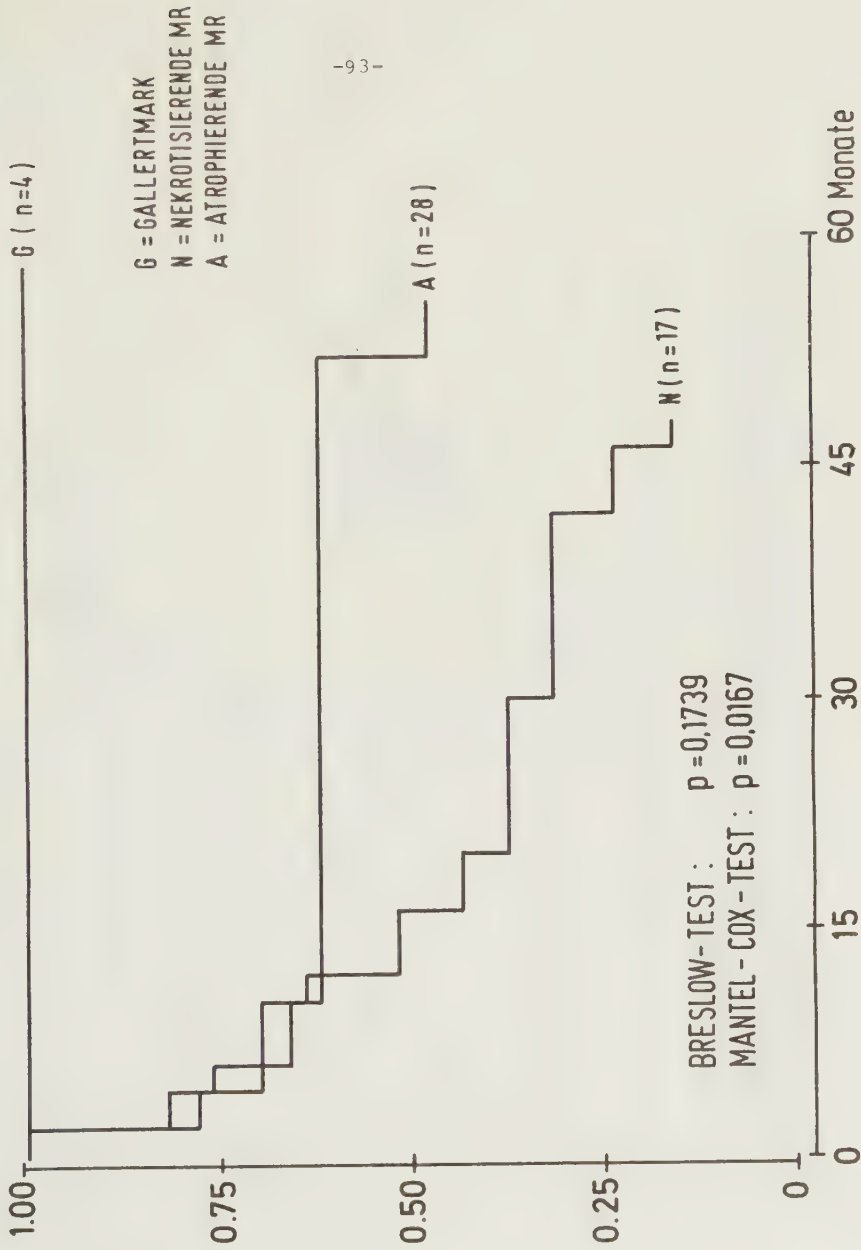
Tab.43:

Prognostisch wertvolle Parameter bei EXSUDATIVER MR
(atrophierende und nekrotisierende Form, Gallertmark)

	Patienten (Zahl)	Mediane UEBZ (Monate)	Vergleichsstatistik		Prognostischer Wert
			BRESLOW-TEST (p-Wert)	MANTEL-COX-TEST (p-Wert)	
<u>HISTOLOGIE</u>					
Form der exsudativen MR:	n=49	-	0,1739	0,0167	+
Gallertmark	4	-			
atrophierende MR	28	52			
nekrotisierende MR	17	14			
Kapillarveränderungen:	n=54				
normal	1	-	0,0749	0,0042	+
Ödem	14	-			
Ödem + Plasmozytose	21	51			
Nekrosen	18	11			
Plasmazellen:	n=54				
fehlend - vermindert	2	-	0,0423	0,0261	+
normal	9	-			
mittelgradig vermehrt	33	44			
extrem vermehrt	10	8			
Mastzellen:	n=54				
fehlend - normal	2	1	0,0000	0,0000	+
geringgradig vermehrt	21	-			
mittelgradig vermehrt	26	48			
extrem vermehrt	5	41			
<u>KLINIK</u>					
BKS:	n=43	-	0,0160	0,0193	+
<25	17	-			
25-100	22	14			
>100	4	18			

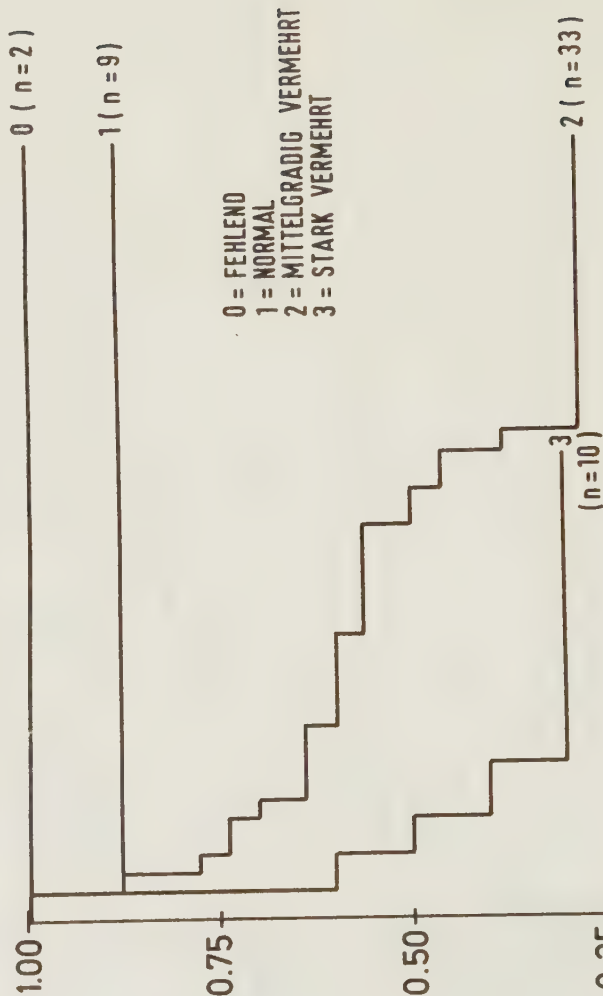
ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE VON EXSUDATIV – NEKROTISIERENDER MR, EXSUDATIV – ATROPHIERENDER MR
UND VON FÄLLEN MIT GALLERTMARK



ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER EXSUDATIVEN MR (ATROPHIERENDE UND NEKROTISIERENDE FORM, GALLERTMARK) IN ABHÄNGIGKEIT VOM GEHALT AN PLASMAZELLEN



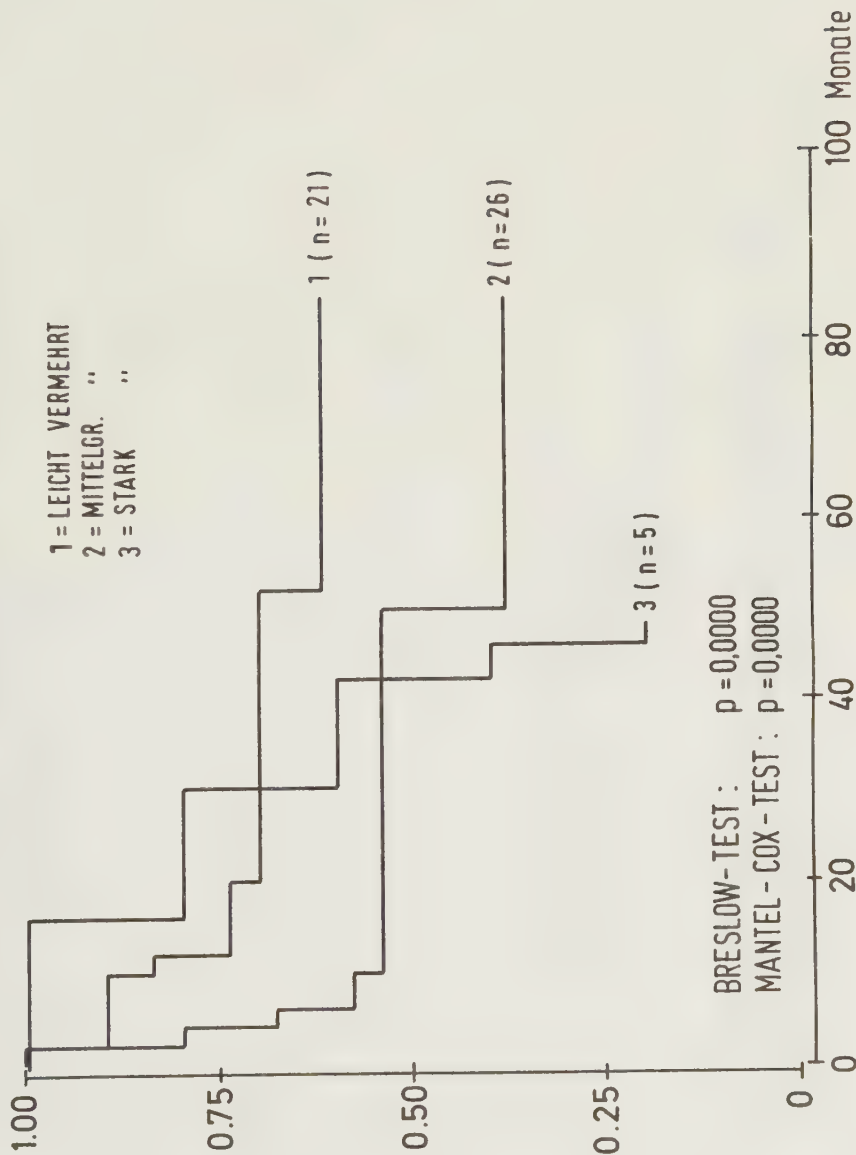
BRESLOW-TEST : $p = 0,0423$

MANTEL-COX-TEST : $p = 0,0261$

100 Monate

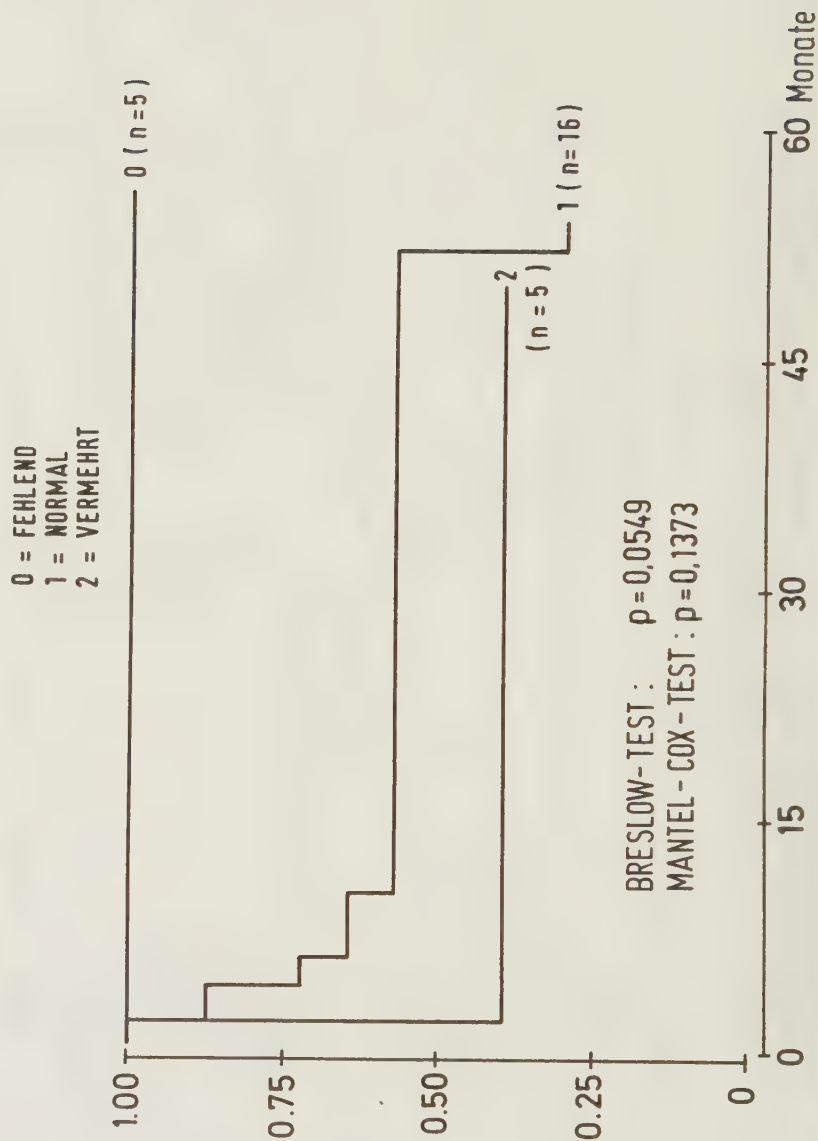
Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

PROGNOSE DER EXSUDATIVEN MR (ATROPHIERENDE UND NEKROTISIERENDE FORM, GALLERTMARK) IN ABHÄNGIGKEIT VOM GEHALT AN MASTZELLEN



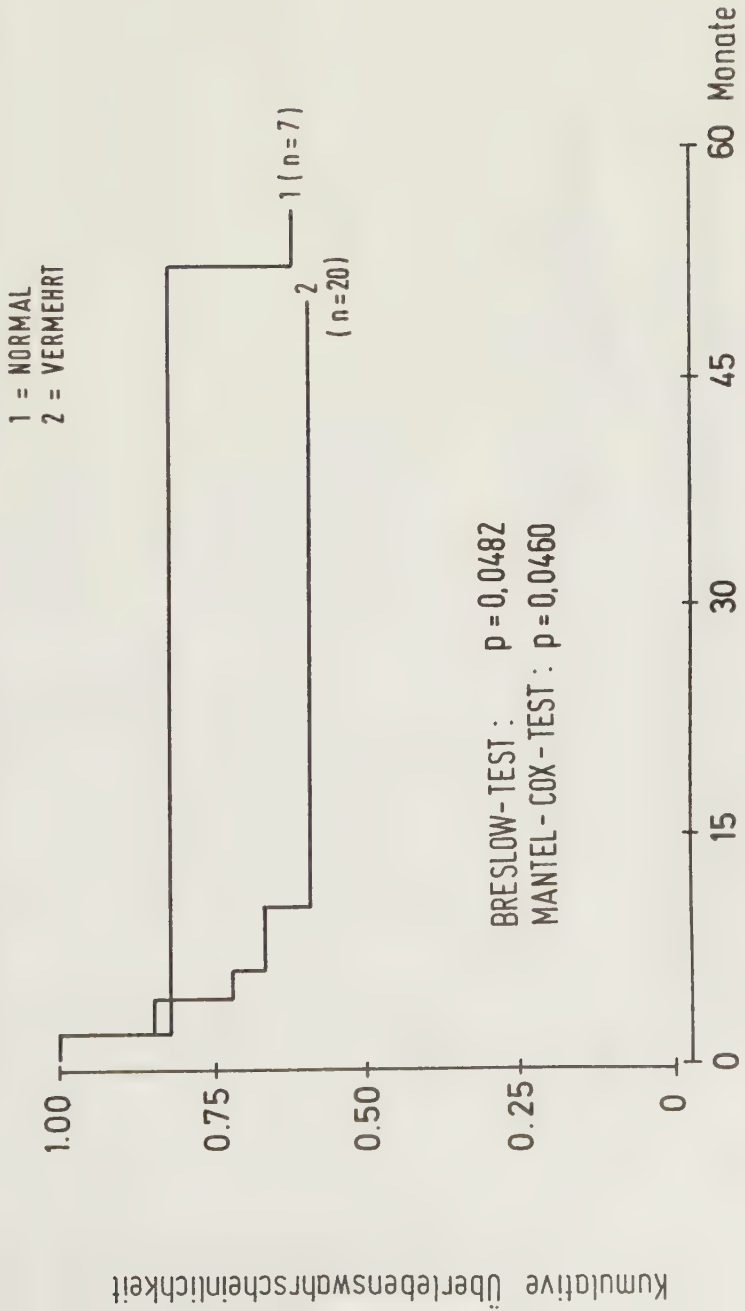
ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER EXSUDATIV-ATROPHIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VOM
GEHALT AN PLASMAZELLEN



ÜBERLEBENSSTATISTIK
PROGNOSE DER EXSUDATIV - ATROPHIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT
VOM GEHALT AN MASTZELLEN

Abb. 12:



Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER EXSUDATIV - NEKROTISIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT
VOM GEGALT AN PLASMAZELLEN



Abb. 13:

ÜBERLEBENSSTATISTIK
PROGNOSE DER EXSUDATIV-ATROPHIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VON DER
LYMPHOZYTÄREN INFILTRATION

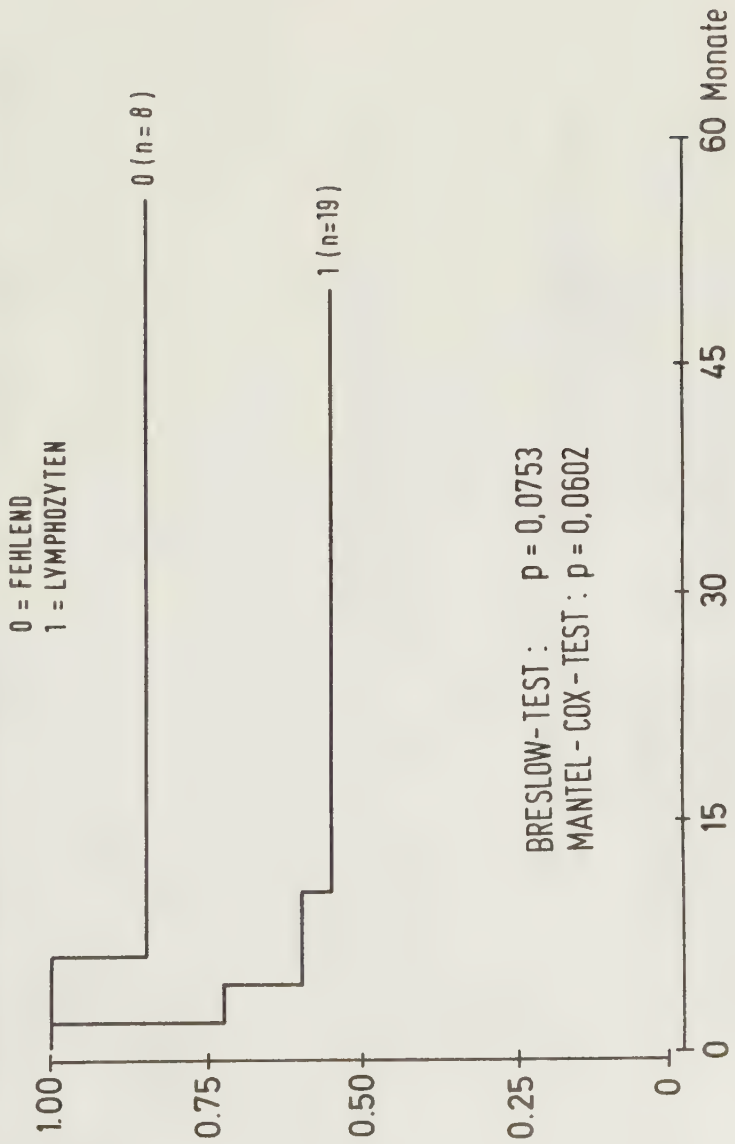


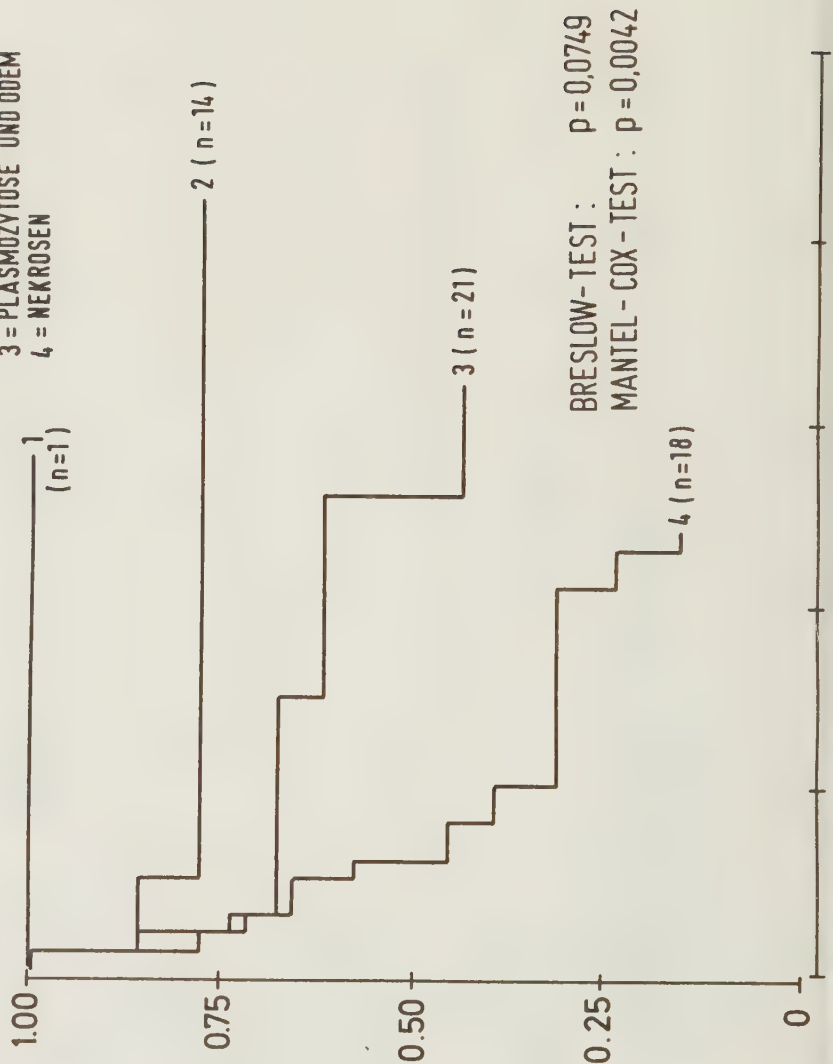
Abb. 14:

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER EXUDATIVEN MR (ATROPHIERENDE UND NEKROTISIERENDE FORM, GALLERTMARK) IN ABHÄNGIGKEIT VOM SCHWEREGRAD ENTZÜNDLICHER KAPILLARVERÄNDERUNGEN

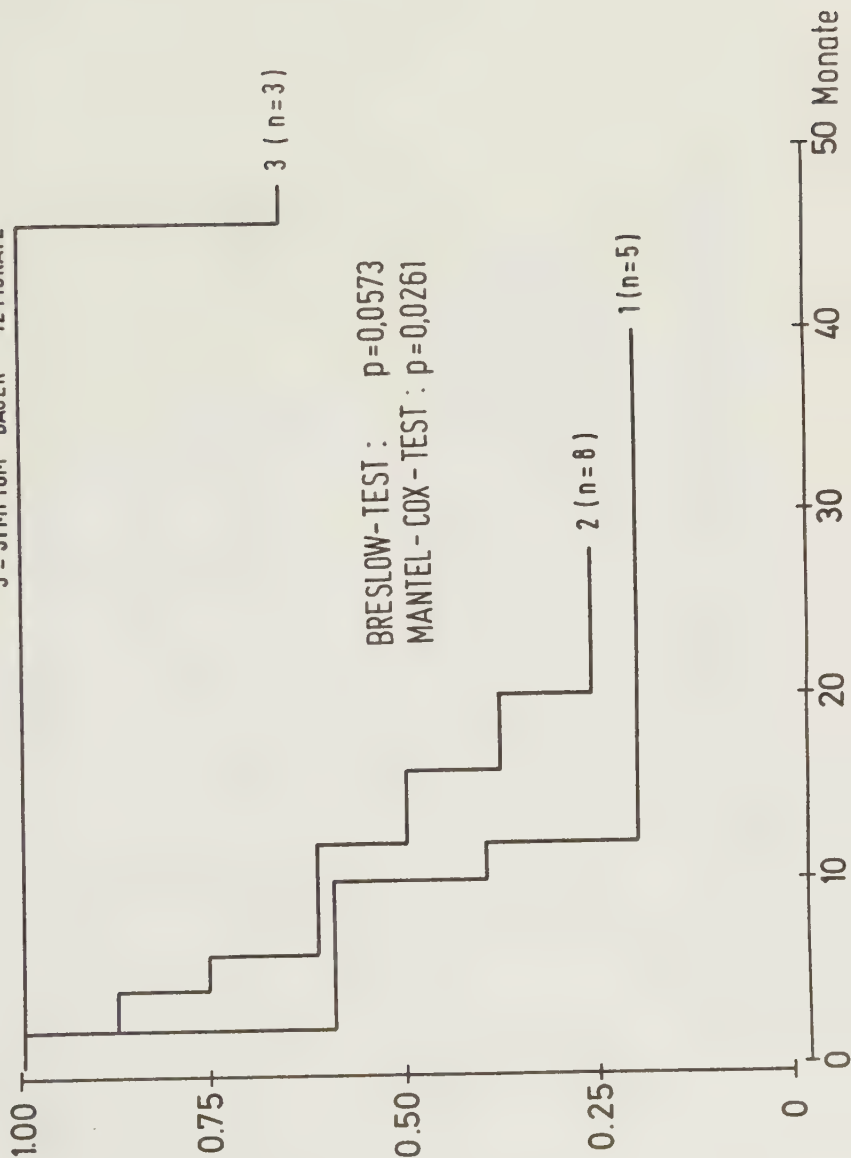
- 1 = NORMAL
 2 = ÖDEM
 3 = PLASMOZYTÖSE UND ÖDEM
 4 = NEKROSEN



Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

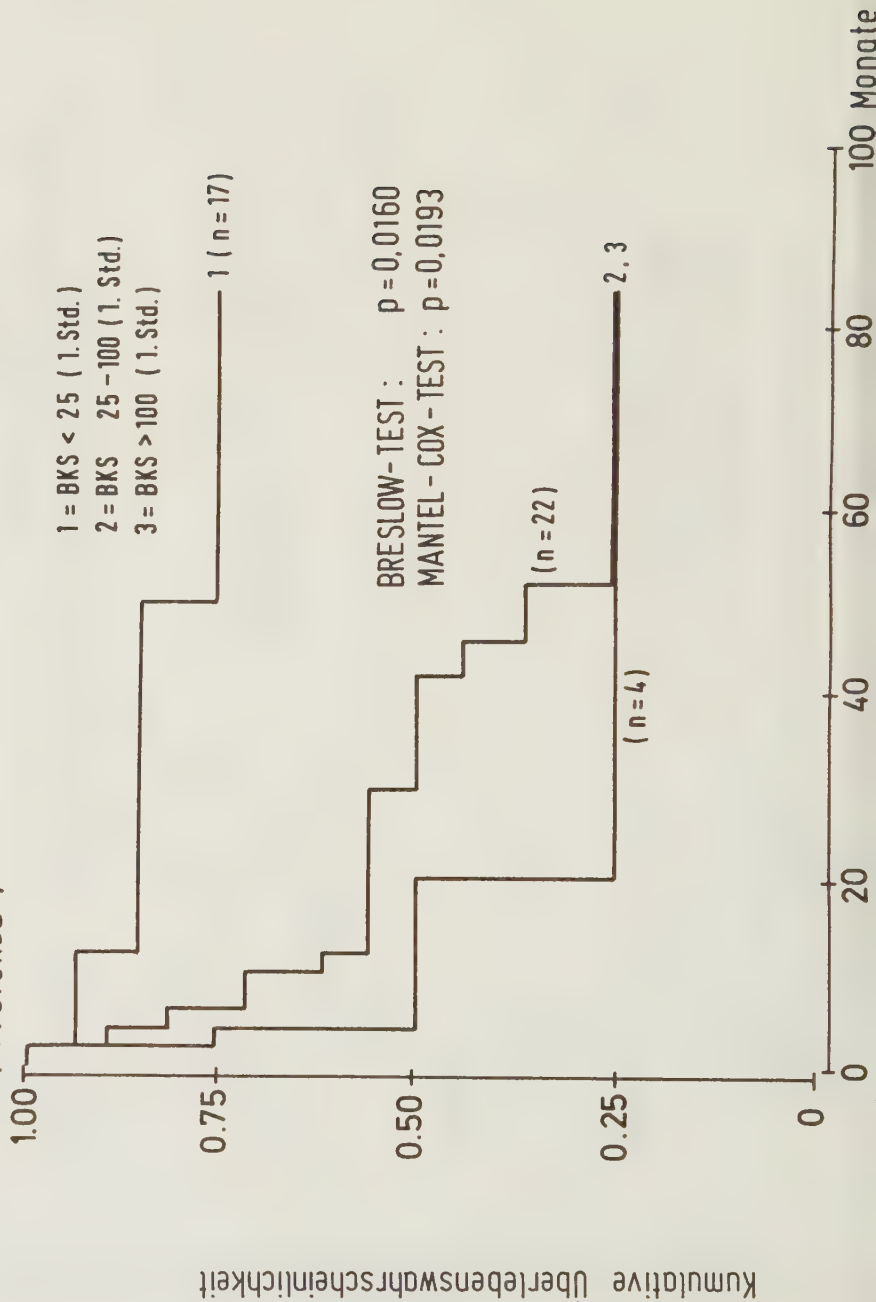
ÜBERLEBENSSTATISTIKPROGNOSE DER EXSUDATIV-NEKROTISIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT
VON DER SYMPTOMENDAUER

- 1 = SYMPTOM - DAUER < 3 MONATE
 2 = SYMPTOM - DAUER 3-12 MONATE
 3 = SYMPTOM - DAUER > 12 MONATE



ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER EXSUDATIVEN MR (ATROPHIERENDE UND NEKROTISIERENDE FORM, GALLERTMARK) IN ABHÄNGIGKEIT VON DER BKS-BESCHLEUNIGUNG (1. STUNDE)



d. Die fibrosierende Markreaktion

1. Histologie

1.1. Definition

Entzündliche Markfibrosen waren von der - ebenfalls reaktiven - Faservermehrung bei Myeloproliferation mitunter schwer zu unterscheiden. Das Fehlen von hämatopoietischer Proliferation, insbesondere von Megakaryozyten-Atypien, Fettmarkvermehrung mit ausgedehntem gelatinösen oder fibrinoiden Exsudat, durchsetzt von überwiegend groben Kollagenfaserbündeln und Retikulinfasern sowie eine mitunter extreme Plasmazellvermehrung kennzeichneten diese Form der Markreaktion. Geflechtknochenneubildung trat ebenso auf wie bei anderen Markfibrosen.

1.2. Einteilung der fibrosierenden Markreaktion nach Retikulinfaser- und Kollagenfaservermehrung

Abhängig von der Natur der Faservermehrung ließen sich 3 Gruppen mit geringer (Grad I), mittelgradiger (Grad II) und starker Fibrosierung (Grad III) unterscheiden. Der Anteil der Fälle mit Retikulinfaservermehrung war in der Gruppe mit geringer Merkmalsausprägung mit 72% am höchsten und nahm mit Zunahme des Fibrosierungsgrades stark ab. Eine reine Kollagenfaservermehrung fand sich bei gering- und mittelgradiger Fibrosierung etwa gleich oft, am häufigsten mit 33% bei hochgradiger Markfibrose. Gleichzeitige Retikulinfaservermehrung stellte mit ca. je 60% die überwiegende Mehrzahl der Fälle bei mittlerer und stärkster Fibroseausprägung.

In allen 3 Gruppen zeigte sich überwiegend eine diffuse Fibrosierung des Marks, größere herdförmig begrenzte oder an bestimmten Markstrukturen orientierte Markfibrosen bildeten die Ausnahme.

Der durchschnittliche Anteil des Fasermarks nahm mit qualitativ stärker eingeschätzter Merkmalsausprägung auch morphometrisch zu und nahm mit 20,6% (Mittelwert) ein Fünftel

Myelofibrose bei FIBROSIERENDER
(SKLEROSIERENDER) MR

Tab.44:

	Grad I - Fibrosen (n=18)	Grad II - Fibrosen (n=34)	Grad III - Fibrosen (n=27)
Fasermark (Vol%)	2,9±0,7	7,6±1,2	20,6±2,1
Geflechtknochen (Vol%)	0,0	0,4±0,2	4,5±2,0
Faser-Qualität:			
normal	0%	0%	0%
Retikulinfaser Vermehrung (2)	72%	29%	7%
Kollagenfaser Vermehrung (3)	11%	9%	33%
(2) + (3)	17%	62%	60%
Faser-Lokalisation:			
diffus	72%	64%	81%
herdförmig	28%	18%	15%
endostal	0%	6%	0%
gefäßbezogen	0%	12%	4%

der ausgewerteten Biopsiefläche (80 mm²) ein.

Geflechtknochenneubildung war von stärkerer Kollagenfaser-
vermehrung begleitet und fand sich gelegentlich bei den
Gruppen mit mittlerer und starker Fibrosierung (s. Tab.44).

1.3. Häufigkeit

Die fibrosierende Markreaktion war mit 101 Biopsien (incl.
Verlaufsbiopsien) in einem Gesamtkollektiv von ca. 25.000
Biopsien etwas seltener vertreten als die granulomatöse
Markreaktion, ihre Häufigkeit in unserem Untersuchungsgut
liegt bei 0,5%. Alle Biopsien wurden hinsichtlich ihres
eigenständigen histologischen Charakters untersucht, Fälle
mit klinisch bekannten myeloproliferativen Störungen aus-
geschlossen.

1.4. Verhalten der Myelopoiese

Der Zellmarkanteil schwand mit zunehmendem Fibrosierungs-
grad von normalem Median (37,0%) bei geringer Fibrose
über 20,5% (mittelgradige Fibrose) auf 14,0% (starke Fi-
brose). Alle 3 Zellreihen der Myelopoiese fanden sich mit
steigendem Grad der Markfibrose zunehmend reduziert: am

Tab.45:

Hämatopoiese bei FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Zellmark (Vol%) (a)	37,0 $\pm$ 5,8	20,5 $\pm$ 4,0	4,0 $\pm$ 3,8
Erythropoiese:			
vermindert	28%	79%	100%
normal	33%	15%	0%
vermehrt	39%	6%	0%
Reifungshemmung	56%	88%	59%
Granulopoiese:			
vermindert	61%	85%	92%
normal	6%	6%	0%
vermehrt	33%	9%	4%
leukämoid	0%	0%	4%
Reifungshemmung	50%	59%	41%
Eosinophile Granulozyten:			
vermindert	22%	53%	92%
normal	50%	23%	4%
vermehrt	17%	21%	4%
stark vermehrt	11%	3%	0%
Megakaryopoiese:			
vermindert	6%	62%	93%
normal	11%	17%	0%
vermehrt	61%	21%	7%
leukämoid	22%	0%	0%
Reifungshemmung	72%	47%	41%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

geringsten betroffen waren die Megakaryopoiese und Erythropoiese bei Grad I-Fibrose: Reduktion der Megakaryopoiese in 6%, der Erythropoiese in 28% der Fälle. Diese Gruppe zeigte dabei eine Vermehrung der jugendlichen (73%) Megakaryozyten, die in der Gruppe mit Grad II-Fibrose nur in 21% der Fälle nachweisbar war (Reifungshemmung noch in 47%). Gerade im Hinblick auf die regelmäßige Verdrängung der Erythropoiese und Granulopoiese bei zunehmender Fibrosierung belegen diese Zahlen die pathogenetische Rolle der Megakaryopoiese beim Entstehungsablauf der Fibrose. Die Unreife der Erythropoiese überwog die der Granulopoiese, in der Gruppe von Grad II-Fibrosen war die Reifungshemmung dieser beiden Zelllinien am deutlichsten ausgeprägt.

Tab.46:

Spongiöser Knochen bei FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Spongiosa (Vol%)	24,0 $\pm$ 2,6	23,0 $\pm$ 2,0	23,0 $\pm$ 2,6
Spongiosastruktur:			
normal	50%	23%	11%
Osteopenie	44%	38%	30%
Osteosklerose	6%	27%	26%
Geflechtknochen	0%	12%	33%
Knochenumbau:			
keine Steigerung	56%	26%	18%
OB $\uparrow$	17%	21%	30%
OK $\uparrow$	6%	9%	0%
OB + OK $\uparrow$	21%	44%	52%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

Der Anteil an atypischen Formen der Megakaryopoiese lag in den 3 Gruppen anteilmäßig zwischen 24 und 33%. In Einzelfällen war dieser Befund wiederkehrender Anlaß zur Diskussion über das Vorliegen einer atypischen Myeloproliferation.

Während eine geringe Vermehrung der Granulopoiese bei Fibrosegrad I und II nur in 33% bzw. 9% vorlag, imponierte eine Eosinophilie in 28 bzw. 24% (s. Tab.45).

1.5. Verhalten des spongiösen Knochens

Das Spongiosavolumen lag bei allen 3 Fibrosegraden im Normbereich, eine Osteopenie war mit zunehmendem Fibrosegrad seltener nachweisbar, dagegen trat die Neubildung primitiven Geflechtknochens häufiger auf. Mit stärkerer Markfibrose war ein deutlich gesteigerter, überwiegend osteoblastisch-klastischer Knochenumbau verknüpft (s. Tab.46).

1.6. Verhalten des Markstromas

Arteriell Gefäßsystem: Mit zunehmender Markfibrose stieg die Anzahl arterieller Kapillaren an, die fast ausnahmslos starke entzündliche Veränderungen in Form von Endothelver-

Tab.47:

Markgefäßsystem bei FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Wandveränderungen von			
-Arterien, Arteriolen:			
normal	0%	9%	7%
Endothelverquellung, Ödem	22%	26%	15%
Nekrosen	0%	0%	0%
Arteriosklerose	78%	65%	78%
-arteriellen Kapillaren:			
normal	0%	0%	4%
Endothelverquellung, Plasmozytose	100%	94%	96%
Nekrosen	0%	6%	0%
eosinophil-lymphzellige Infiltrate	0%	0%	0%
-Marksinus:			
normal	0%	0%	0%
Endotheldissoziation (2)	44%	12%	4%
Ektasie + Wand- sklerose (3)	22%	62%	81%
(2) + (3)	34%	26%	15%
Menge arterieller Kapillaren:			
vermindert	0%	3%	7%
normal	100%	59%	15%
vermehrt	0%	38%	78%
Inhalt der Marksinus (a)			
unauffällig	6%	3%	7%
hyperämisch	11%	26%	30%
proteinreich	83%	94%	85%
unreife Hämatopoiese	33%	26%	30%
Marksinus (Vol%) (b)	8,5 $\pm$ 2,6	9,0 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 1,2

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

(b): Medianwerte, Standardabweichung

quellung und Plasmozytose aufwiesen. Entzündlich bedingte Veränderungen der Arteriolen und großen Markarterien waren demgegenüber seltener und ebenso wie arteriosklerotische Veränderungen vom Fortschreiten der Markfibrose unabhängig (s. Tab.47).

Marksinussystem: In allen 3 Gruppen war eine vom Fibrosegrad abhängige Vermehrung der Sinus nachweisbar. Dabei nahm der Anteil an Endotheldissoziation mit zunehmender Fibrose zugunsten des Anteils mit ausgeprägter Sinusekta-

Tab.48:

Fettmark und Interstitium bei FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Fettmark (Vol%) (a)	18,0 $\pm$ 6,1	19,0 $\pm$ 4,3	14,0 $\pm$ 2,0
Ödem (Vol%)	5,0 $\pm$ 2,3	13,0 $\pm$ 2,0	17,0 $\pm$ 1,7
interstitielles Ödem:			
fehlend	0%	0%	0%
serös	61%	9%	0%
proteinreich	39%	88%	96%
fibrinoide Nekrosen	0%	3%	4%
Markhämmorrhagie:			
fehlend	6%	32%	26%
mäßig ausgeprägt	50%	53%	59%
stark ausgeprägt	44%	15%	15%

(a): Medianwerte, Standardabweichung

sie und Wandsklerose ab. In den Sinuslumina fanden sich meist Proteinausfällungen, ebenso wie Vorstufen der Myelopoese mit gleicher Häufigkeit bei allen Fibrosegraden (s. Tab.47).

Interstitium: Imponierte bei Grad I-Fibrose (überwiegende Retikulinfaservermehrung) meist ein seröses Ödem bei ausgeprägter Hämmorrhagie, so zeigte sich mit stärkerer Fibroseausbildung fast ausnahmslos ein proteinreiches Ödem; fibrinoide Nekrosen waren nur vereinzelt nachweisbar.

Zwischen Faservermehrung und proteinreichem Ödem bestand auch ein lokaler Zusammenhang (s. Tab.48).

Entzündungszellen: Beeindruckend war die herausragende, in den beiden Gruppen stärkerer Fibroseausprägung extreme Plasmazytose von je 70%, die sich meist perikapillär und diffus, mitunter jedoch auch herdförmig nachweisen ließ. Russell-Körperchen traten regelmäßig auf. Etwas mehr als die Hälfte aller Fälle (54%) zeigt zudem eine deutliche Vermehrung von Gewebsmastzellen, in überwiegend diffuser Anordnung. Stärkere Markfibrosen gingen häufiger mit schütterten Lymphzellinfiltraten einher. Dabei überwog mit Ausnahme der Grad I-Fibrosen eine diffuse Infiltration reifer Lymphozyten den Typus der nodulären Infiltration (s. Tab.49).

Tab.49:

Stromazellen, Histiophagozytose und
Hämosiderinspeicherung bei
FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Plasmazellgehalt:			
vermindert	0%	0%	4%
normal	6%	9%	7%
mittelgradig vermehrt	66%	21%	18%
extrem vermehrt	28%	70%	71%
Russell-Körperchen:			
positiv	11%	50%	69%
Gewebsmastzellgehalt:			
vermindert	6%	3%	0%
normal	50%	41%	48%
mittelgradig vermehrt	33%	38%	41%
extrem vermehrt	11%	18%	11%
Lymphozytengehalt: (a)			
normal	33%	29%	22%
noduläre Hyperplasie	45%	29%	26%
interstitielle Vermehrung	28%	50%	59%
MPS:			
normal	55%	56%	67%
Lipomakrophagen	28%	15%	7%
Nukleophagozytose	17%	29%	26%
Markzellnekrosen: (a)			
nicht vermehrt	11%	18%	26%
Normoblastenpyknosen	22%	47%	30%
Granulozytennekrosen	61%	56%	52%
Megakaryozytennekrosen	6%	9%	22%
Hämosideringehalt:			
vermindert - fehlend	50%	34%	42%
normal	22%	16%	12%
vermehrt	22%	34%	23%
grobschollig vermehrt	6%	16%	23%

(a): Mehrere Kriterien können gleichzeitig erfüllt sein

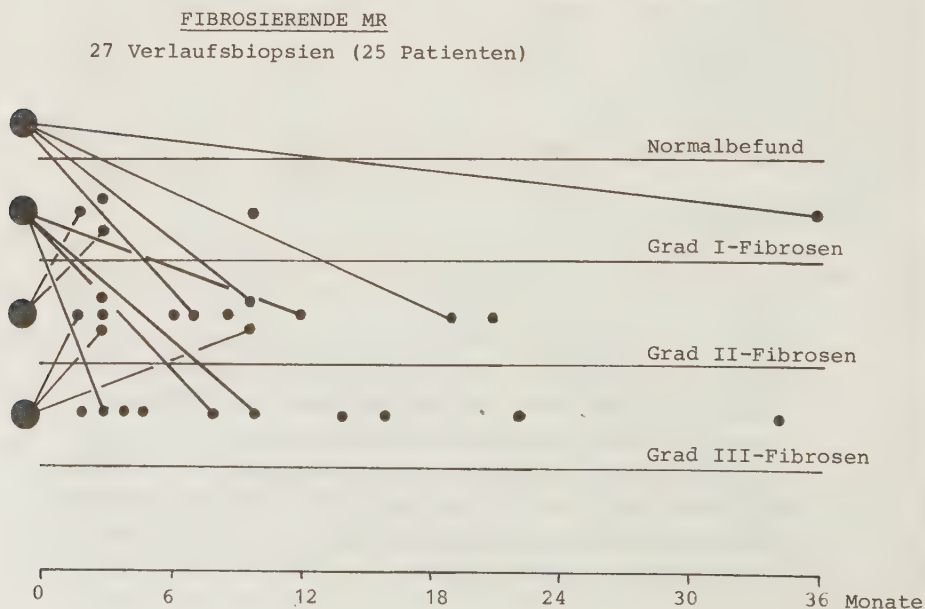
Phagozytose und Hämosiderin: Der Anteil an Biopsien mit ausgeprägtem Vorkommen von Zellnekrosen stieg mit zunehmendem Fibrosegrad, verknüpft mit gleichzeitiger Reduktion der Myelopoiese. Nekroseformen der Granulopoiese waren am häufigsten, gefolgt von Zellnekrosen der Erythro- und Megakaryopoiese, die - bezogen auf das Gesamtkollektiv - bei der fibrosierenden Markreaktion am häufigsten anzutreffen.

fen waren. Mit zunehmender Verfaserung der Markräume traten Lipomakrophagen seltener auf, Nukleophagozytose war bei Grad II- und III-Fibrosen am ausgeprägtesten und etwa gleich häufig. Grad I-Fibrosen zeigten häufiger vermindertes oder fehlendes als vermehrtes Speichereisen, bei den zwei Gruppen mit stärkerer Merkmalsausprägung überwog ein gesteigertes Hämosiderinvorkommen, wahrscheinlich mitbedingt durch die steigende Transfusionsfrequenz bei zunehmender Fibrosierung. Der Anteil an Fällen mit normalem Speichereisen nahm mit steigendem Fibrosegrad stetig ab (s. Tab.49).

1.7. Verlaufsbeobachtungen

In 25 Fällen konnte der Fibrosierungsverlauf über einen Zeitraum von 2 bis zu 39 Monaten verfolgt werden. Insgesamt wurden 27 Kontrollbiopsien gewonnen, dabei war elfmal eine Zunahme der Markfibrose und in 5 Fällen ein Rückgang des Fibrosierungsgrades zu verzeichnen. In einem der beiden Fälle, in denen jeweils 2 Verlaufsbiopsien vor-

Abb.18: Verlaufsbeobachtungen bei fibrosierender Myelitis



lagen, zeigte sich in der zweiten Biopsie weniger Fasern, in der dritten dagegen wieder etwa die ursprünglich ange-troffene Fibrosierung. Es handelte sich dabei um einen Zu-stand 20 Tage nach zytostatischer Therapie (Erstbiopsie) bei ursprünglicher Diagnose einer Erythroleukämie. Wei-tere 8 Fälle - darunter der zweite mit 2 Kontrollbiopsien - ließen keine Veränderung hinsichtlich der Fibrosierungs-tendenz erkennen. Bemerkenswert erschien, daß in 4 Fällen eine fibrosierende Markreaktion erst in der Kontrollbiop-sie nachzuweisen war: je einmal lagen ursprünglich eine zellreiche Markreaktion mit Plasmazellvermehrung, mit Ge-websmastzellvermehrung, eine exsudative Markreaktion vom nekrotisierenden Typ sowie ein Normalbefund vor. Die übr-i-gen 21 Fälle zeigten von Anbeginn eine fibrosierende Mark-reaktion (s. Abb.18).

2. Klinik

2.1. Patientengut, katamnestische Daten, Leitsymptomatik

Männliche Patienten überwogen mit 47:34, der Altersmedian lag bei 59 Jahren, die Altersbreite zwischen 2 und 85 Jahren, die durchschnittliche Anamnesedauer betrug 2 Jahre. Der Fibrosegrad machte sich in diesen Daten nicht bemerk-bar.

Vor Auftreten der Erstsymptomatik bis zur Myelotomie ver-gingen meist 6 Monate (Medianwert), diese Zeitspanne traf auch für Grad II- und Grad III-Fibrosen zu, während bei überwiegenden Retikulinfaserfibrosen 9,5 Monate bis zur Biopsie verstrichen.

Mit 82% waren hämatologische Leitbefunde am häufigsten, wobei mit zunehmendem Fibrosegrad pathologische Verän-derungen des Differentialblutbildes auffielen: Normo-blasten und Myeloblasten im peripheren Ausstrich zeig-ten dabei gleichstarke prozentuale Häufigkeit. Zwischen Milzvergrößerung und Grad der Markfibrose bestand ein positiver Zusammenhang, im Gegensatz zu Lymphknotenver-größerungen (5% der Fälle des Gesamtkollektivs). Anämien imponierten in 33% aller Fälle unabhängig vom

Tab.50:

Patientengut, katamnestische Daten und
Leitsymptomatik bei

FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Männer : Frauen	11:7	22:12	13:14
Altersmedian (Jahre)	63	59	56
Altersbreite (Jahre)	4-76	3-85	2-78
Anamnesedauer (a) (Jahre)	n=13 2,0 $\pm$ 0,9	n=25 2,0 $\pm$ 0,6	n=14 2,0 $\pm$ 1,2
Erstsymptome-Biopsie (a) (Monate)	n=18 9,5 $\pm$ 2,3	n=29 6,0 $\pm$ 2,6	n=21 6,0 $\pm$ 1,7
UEBZ ab Biopsie (b) (Monate)	n=14 18,3 $\pm$ 4,5	n=29 14,3 $\pm$ 2,6	n=17 31,1 $\pm$ 8,8
Leitsymptome:	n=18	n=33	n=26
Anämiezeichen	28%	33%	35%
Blutung	11%	16%	8%
Knochenschmerzen	0%	9%	19%
Fieber	6%	6%	8%
Arthralgien	17%	3%	0%
andere	38%	33%	30%
B-Symptomatik:	n=18	n=33	n=26
positiv	100%	91%	96%
Leitbefunde:	n=17	n=33	n=25
Blutbild, Diff.-BB	71%	61%	68%
Spleno-megalie	0%	6%	12%
BKS	6%	9%	4%
Lymphadenopathie	12%	6%	0%
Sternalpunktat	6%	6%	0%
andere	5%	12%	16%

(a): Medianwerte, Standardabweichung
(b): Mittelwerte, Standardabweichung

Fibrosierungsgrad. Mit fallender Häufigkeit waren Allgemeinsymptome und Blutungen vorhanden, insgesamt trat eine B-Symptomatik in 95% der Fälle auf. Knochenschmerzen wurden mit zunehmender Markfibrose häufiger registriert (s. Tab.50).

2.2. Peripheres Blutbild und Knochenmarkszytologie

88% der Fälle wiesen ein Hb unter 12g% auf, 60% davon

Tab.51:

 Periphere Blutwerte und KM-Zytologie bei
 FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen (n=18)	Grad II - Fibrosen (n=34)	Grad III - Fibrosen (n=28)
Hb-Wert (g/dl)	n=18	n=33	n=21
<8	28%	36%	36%
8-12	44%	61%	51%
>12	28%	3%	11%
Leukozyten (l/mm ³)	n=18	n=33	n=21
< 4000	50%	42%	29%
4000-10000	50%	43%	52%
>10000	0%	15%	19%
Thrombozyten (1000/mm ³)	n=17	n=30	n=22
<50	24%	57%	32%
50-300	76%	33%	64%
>300	0%	10%	4%
Sternalpunktat:	n=74	n=15	n=20
punctio sicca	29%	53%	65%
Neoplasie	21%	7%	20%
reaktiv	29%	27%	0%
unauffällig	14%	13%	10%
leeres Mark	0%	0%	5%
unklar	7%	0%	0%
Blasten peripher:	n=16	n=30	n=19
positiv	6%	20%	42%
Normoblasten peripher:	n=17	n=30	n=16
positiv	6%	20%	39%

unter 10g%. Dabei zeigte sich mit zunehmender Markfibrose ein Anstieg der deutlich ausgeprägten Anämien unter 10g%. Leukopenien unter 4000/mm³ nahmen mit höherem Fibrosegrad dagegen ab (Gesamtanteil 39%), Thrombopenien unter 50000/mm³ waren bei Grad II-Fibrosen am häufigsten zu verzeichnen (Gesamtanteil 41%).

Der geringere Anteil an Leuko- und Thrombopenien gegenüber Anämien ist möglicherweise Folge einer zunehmenden extramedullären Blutbildung bei Markfibrosierung. Diese Annahme wird auch durch den gleichsinnig vermehrten Nachweis von Vorstufen der Erythro- und Granulopoiese im Differentialblutbild gestützt.

In 50 von 81 Fällen mit fibrosierender Markreaktion lag das Ergebnis einer Aspirationszytologie vor, die in 52% als punctio sicca vergebens war, wobei sich erfolglose

Tab.52:

Retikuloendotheliale Organe und
Enzymdiagnostik bei
FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Hepatomegalie	n=17 41%	n=32 44%	n=22 50%
Splenomegalie	n=17 35%	n=32 38%	n=22 50%
Lymphadenopathie	n=16 25%	n=32 16%	n=22 5%
Transaminasen: erhöht	n=14 7%	n=25 16%	n=18 17%
APH; erhöht	n=12 25%	n=27 26%	n=18 22%
LDH; erhöht	n=11 36%	n=20 70%	n=17 29%

Punktionsversuche mit zunehmendem Fibrosegrad häuften.
Über die Verteilung der restlichen Diagnosen der zytologischen Knochenmarkuntersuchung s. Tab.51.

2.3. Histologie von Leber und Lymphknoten, Leber- und Milzgröße, Enzymdiagnostik

39% der Fälle wiesen eine Milzvergrößerung auf, vorzugsweise verknüpft mit höherem Fibrosierungsgrad. Fast ausschließlich geringgradige Lebervergrößerungen lagen in 45% der Fälle - unabhängig von der Ausprägung der Markfibrose - vor, Lymphknotenschwellungen in 14%. Die Leberenzymdiagnostik erbrachte hinsichtlich der Gruppeneinteilung keine Aufschlüsse (s. Tab.52).

2.4. Humorale Entzündungsparameter

Ausnahmslos alle Fälle zeigten eine pathologische BKS: in 34% waren nach 1 Stunde Werte zwischen 50-100 mm, in weiteren 32% Werte über 100 mm erreicht. Der Anteil der Fälle mit stärker beschleunigter BKS stieg vor allem von Grad I- zu Grad II-Fibrosen deutlich an.

Tab. 53:

Humorale Entzündungsparameter bei
FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
BKS (mm/1.Stunde)	n=16	n=30	n=20
50-100	31%	40%	35%
>100	6%	37%	40%
α_2 -Globuline (rel%)	n=14	n=25	n=15
>13	7%	20%	20%
γ -Globuline (rel%)	n=14	n=27	n=16
>25	29%	22%	19%

α_2 -Globulin-Vermehrung trat bevorzugt bei Grad III-Fibrosen (Gesamtanteil 16%), Hypergammaglobulinämie bei Grad II-Fibrosen auf (Gesamtanteil 63%).

2.5. Therapie

In 6 Fällen mußte die fibrosierende Markreaktion auf eine vorangegangene Chemotherapie, in 2 Fällen auf eine therapeutische Bestrahlung zurückgeführt werden.

In 14% waren Analgetika verabreicht worden, in 4% Tuberkulostatika bei Miliartuberkulose (Dreifachtherapie). Während in 5 Fällen die Analgetika nach klinischer Auffassung als auslösende Noxe angeschuldigt wurden (3mal Novalgin, je 1mal Phenacetin und Acetylsalicylsäure), waren in den beiden Fällen der längerfristig angewandten tuberkulostatischen Kombinationstherapie sowohl der Einfluß der Grundkrankheit als auch in einem Fall eine nach Auftreten der TBC diagnostizierte ALL als ätiologischer Faktor der Markfibrose zu diskutieren (vor zytostatischer Therapie). Möglich schien bei Berücksichtigung anderer Verläufe auch ein Vorstadium der Hämoblastose im Sinne eines präleukämischen Zustandsbildes. Die in einem weiteren Fall angewandte Chloramphenicoltherapie erscheint als auslösendes Agens einer Markfibrose ungewöhnlich. Ein anderer Grund könnte in der länger zurückliegenden Virushepatitis bestehen in Analogie zu einer weiteren Beobachtung. 59 Patienten wurden einer Corticosteroidtherapie unter-

Tab.54: Häufigkeit potentiell marktoxischer Substanzen, vorangegangene Radiotherapie und Therapieversuche bei FIBROSIERENDER MR

	Grad I - Fibrosen	Grad II - Fibrosen	Grad III - Fibrosen
	(n=18)	(n=34)	(n=28)
Medikamentenanamnese bekannt:	n=18	n=27	n=17
Analgetika	2	3	2
Tuberkulostatika	1	1	0
Zytostatika (a)	3	2	3
Immunsuppressiva	3	0	0
Benzol u.a. organ. Lösungsmittel	0	0	0
andere marktoxische Antibiotika	5	5	3
KEINE toxischen Substanzen	4	16	9
Zustand nach Radiatio	n=14 14%	n=27 18%	n=23 9%
Therapieversuche:	n=12	n=19	n=16
symptomatisch	10	14	12
Androgene	2	5	4
Corticosteroide:	n=16	n=25	n=17
Dauertherapie	50%	48%	47%

(a): Einsatz vor Knochenmarkdiagnostik

zogen; dabei wurden im Tierexperiment reversible Markfibrosierungen gefunden. Unsere Verlaufsbeobachtungen zeigten dagegen häufiger Zunahmen der Fibrosierung unter Steroidbehandlung (s. Abb.18).
80% aller Fälle waren transfusionspflichtig (s. Tab.54).

2.6. Klinische Diagnosen

Entzündliche Myelofibrosen unklarer Ätiologie (18), atypische Verlaufsform eines OMS-/MF-Syndroms (14), Infektionserkrankungen (9), toxisch-allergische Markschäden (8), Z.n. Chemotherapie maligner Grunderkrankungen (6), Präleukämie bzw. "akute Myelosklerose", immunologische Erkrankungen (je 5), untherapierter M. Hodgkin,

osteologische Erkrankungen (je 4), Z.n. Radiatio bei maligner Grunderkrankung, DOWN-Syndrom (je 2), Karzinomkrankheit, AILD, Immunozytom, jeweils untherapiert (je 1).

Die Häufigkeit der Diagnosen kann der Übersicht entnommen werden, hier sollen die wichtigsten klinischen Entitäten besprochen werden.

In 23 Fällen wurde klinischerseits die histologische Diagnose einer fibrosierenden (sklerosierenden) Markreaktion als Hauptdiagnose übernommen, in 14 weiteren wurde eine atypische Verlaufsform aus dem Komplex des OMS- oder Myelofibrose-Syndroms aufgrund der zugrundeliegenden klinischen Befunde vermutet. Nur zweimal wurde dieser klinische Verdacht durch das Obduktionsergebnis einer atypischen megakaryozytären Myelose bzw. einer granulozytären Myelose (CML) bestätigt.

In 5 Fällen mußten fibrosierende Markreaktionen unklarer Ätiologie retrospektiv als Präleukose betrachtet werden: 5mal entwickelten sich akute Hämoblastosen (vier Fälle von AUL, eine AML). Diese Fälle mit charakteristischem klinischen Verlauf (Panzytopenie, Splenomegalie; Verlauf von ca. einem halben Jahr) entsprechen den Fallbeschreibungen der "akuten" oder "malignen" Myelosklose anderer Autoren.

In 6 Fällen waren ursprünglich Neoplasien vorhanden (je einmal Polyzythämia vera, Erythroleukämie, M. Hodgkin II B, Retikulumzellsarkom, metastasierendes Karzinom bei unklarem Primärtumor, Ovarialkarzinom), die einer Chemotherapie unterzogen worden waren. Fälle dieser Art sind in unserem Biopsiematerial häufig. Sie wurden bisher nicht systematisch ausgewertet. In den hier aufgenommenen Fällen lagen zum Zeitpunkt der Materialauswahl keine klinischen Angaben über die bereits durchgeführte Therapie vor. 2 weitere Patienten waren wegen Karzinomkrankheit (je einmal Uteruskarzinom, unklarer metastasierender Primärtumor) einer therapeutischen Bestrahlung unterzogen worden.

8 weitere Fälle waren als toxisch-allergische Markschäden aufzufassen. Unter zum Biopsiezeitpunkt nicht therapierten Neoplasien als Ursache fibrosierender Markreaktionen

fand sich klinisch 4mal ein M. Hodgkin (2mal bei Erst-diagnose Stadium III B, 1mal III A, 1mal II B); in der Beckenkammbiopsie war auch in Stufenschnitten kein Hodgkin-typisches Gewebe nachweisbar. Ein Zusammenhang der Markfibrose mit einer intramedullären Lymphogranulomatose war daher nicht wahrscheinlich. Je 1mal lagen vor ein lymphoplasmozytoides Immunozytom (Übergang von plasmazelliger in fibrosierende Markreaktion in der Kontrollbiopsie), eine angioimmunoblastische Lymphadenopathie, ein Bronchialkarzinom.

In 9 Fällen waren Infektionskrankheiten mit fibrosierenden Markreaktionen vergesellschaftet, in 5 Fällen lag eine chronische Osteomyelitis bzw. chronische Ostitis, 2mal ein Zustand nach akuter Virushepatitis, je 1mal eine akute Pyelonephritis und eine Lues seropositiva vor.

Osteologische Grundkrankheiten waren in 4 Fällen nachweisbar, je 1mal wurden diagnostiziert eine Ileosis condensans, Protrusio acetabuli bei Coxa profunda, Hyperostose der langen Röhrenknochen sowie ein Fall von Coxarthrose des entsprechenden Hüftgelenkes, der allerdings mit einem Acetylsalicylsäureabusus verbunden war.

In 2 Fällen war ein Down-Syndrom (Trisomie 21) mit entzündlicher Markfibrosierung verknüpft, diese wurden als kongenitale Markfibrosen bei entsprechender autosomaler Aberration aufgefaßt.

Mögliche immunologische Ursachen fanden sich in 5 Fällen. Zweimal wurde eine hämolytische Anämie, je einmal ein Werlhof-Syndrom, eine pcP und ein LEV nachgewiesen.

3. Prognose

3.1. Histologische Parameter

Die histologische Einteilung in 3 Fibrosierungsstufen ergab keine prognostisch einheitliche Aussage. Die mediane Überlebenszeit von Grad II-Fibrosen lag mit 19,1 Monaten deutlich über der von Grad I-Fibrosierung, jedoch hatten Grad III-Fibrosen mit sechs Monaten die deutlich kürzere Überlebensrate.

Weitere histologisch charakteristische Kriterien erwiesen sich bezüglich ihrer prognostischen Aussagekraft ebenfalls als bedeutungslos: die qualitative Einschätzung des Faser-netzes (keine Faservermehrung - morphometrisch nicht erfaßbare feine Faservermehrung - morphometrisch erfaßbare Faservermehrung), Faservermehrung nach Vol%, Faserlokalisation und Faserqualität. Fibrosierende Markreaktionen mit Geflechtknochenneubildung wiesen eine tendentiell bessere Prognose auf (s. Abb.19).

Patienten mit gesteigerter Granulopoiese zeigten eine signifikant längere mediane Überlebenszeit (27 Monate) als Patienten mit deutlich reduzierter Granulopoiese. Über-raschenderweise ergaben auch unterschiedliche Speicher-vorkommen an Hämosiderin signifikante prognostische Differenzen: Patienten mit verringertem oder fehlendem Speichereisen zeigten innerhalb der Gruppe der fibrosierenden Markreaktion die längste mediane Überlebenszeit (19 Monate), gefolgt von den Fällen mit normalem oder gering erhöhtem Sideringehalt (10 bzw. 13 Monate), wohingegen extrem hoher Gehalt an Speichereisen mit schlechter Prognose (6 Monate) behaftet war (s. Abb.20). Hochpathologisch gesteigerte Eisenspeicherung war bei Grad III-Fibrosen am häufigsten.

3.2. Klinische Parameter

Männliche Patienten mit fibrosierender Markreaktion hatten eine schlechtere Lebenserwartung als weibliche. Daneben wiesen ausgeprägt niedrige periphere Blutwerte auf eine schlechte Prognose hin. Diese Tendenz war für fallende Hb- und Thrombozytenwerte statistisch zu sichern, s. Abb.21 und Abb.22.

Traten Myeloblasten im peripheren Blutbild auf, war für diese Fälle keine signifikant schlechtere Prognose zu sichern, s. Abb.23.

Bei 7 Patienten bestanden generalisierte Lymphknotenschwellungen, was mit einer schlechteren medianen Überlebenszeit kombiniert war.

Mit Ausnahme von 3 Patienten lagen bei allen übrigen Allge-

meinsymptome im Sinne einer B-Symptomatik zum Zeitpunkt der Myelotomie vor. Auf einen Vergleich bezüglich der Überlebenszeiten wurde daher verzichtet.

4. Zusammenfassung

Fibrosierende Markreaktionen fanden sich in unserem Biopsiegut in 0,5% aller Fälle. Abhängig von Stärke der Faser Vermehrung und Faserqualität ließen sich histologisch 3 verschieden ausgeprägte Varianten der fibrosierenden (sklerosierenden) Markreaktion unterscheiden: Grad I, II, III-Fibrosen, die sich mit höherem Schweregrad durch zunehmenden Anteil an Kollagen- und abnehmenden Anteil an Retikulinfasern auszeichneten. Wahrscheinlich bedingt durch die Vielfalt der zugrunde liegenden Krankheitsprozesse war für unterschiedliche Fibrosierungsgrade keine signifikant verschiedene Prognose nachzuweisen. Bei gleicher Grundkrankheit kommen morphologisch verschieden stark ausgeprägte Fibrosierungsgrade vor.

Neben der Dauer des Krankheitsprozesses und der angewandten Behandlung dürften individuelle Faktoren, z.B. der Ausgangszustand des Marks (Vorschädigungen?), die immunologische Grundsituation und die jeweils unterschiedliche Reaktionsbereitschaft des Markstromas eine Rolle spielen bei der Merkmalsausprägung entzündlicher Markfibrosen.

Außerdem wurde die fibrosefördernde Wirkung der Megakaryozyten auch für die entzündliche Markfibrose bestätigt.

Lediglich in zwei Fällen wich das Obduktionsergebnis mit dem Befund einer megakaryozytären Myelose mit Myelofibrose bzw. einer granulozytären Myelose von der histoptischen Diagnose ab. Als "Vorstadium" fibrosierender Markreaktionen fanden sich Normalbefunde sowie gemischt-zellige Markreaktionen. Verlaufsbeobachtungen an 25 Fällen zeigten, daß sowohl graduelles Fortschreiten wie Regression des fibrosierenden Prozesses möglich ist (s. Abb.18).

Tab.55: Akute (maligne) Myelosklerose unter dem Bild der FIBROSIERENDEN MR

Alter (Jahre)	Geschlecht	Symptomen- dauer (Monate)	Fibrose- grad	Zellmark (Vol%)	Spleno- megalie	Hb (g/dl)	Leuko- zyten (1/mm ³)	Blasten im Diff. -BB	Thrombo- zyten (1/mm ³)	UEBZ ab Biopsie (Monate)
63	w.	6 9	°III °II	19 37	- -	8 6	4.000 9.000	+ +	65.000 11.000	5 2
Klinik: AML nach Anämie, Thrombopenie; Verlauf: 11 Monate										
55	m.	3 12 24	°II °II °II	22 18 15	- (+) (+)	10 10 6	4.000 6.000 4.000	- + +	44.000 9.000 7.000	22 13 1
Klinik: AML nach Anämie (PNH), Thrombopenie; Verlauf: 25 Monate										
65	m.	3 6	°I °II	22 12	- +	7 6	2.000 1.000	- +	35.000 12.000	9 6
Klinik: AML nach Anämie, Thrombopenie; Verlauf: 12 Monate										
45	m.	2 11	°II °III	32 29	- -	8 7	5.000 7.000	+ +	70.000 9.000	10 1
Klinik: AUL nach Anämie, Thrombopenie; Verlauf: 12 Monate										
40	m.	2 4	°II °I	14 36	- -	8 7	3.000 47.000	- +	207.000 60.000	4 2
Klinik: AML nach Anämie, Thrombopenie; Verlauf: 6 Monate										

121-

Tab. 56:

Prognostisch wertvolle Parameter bei FIBROSTENOSER MR

	Patienten (Zahl)	Mediane UEBZ (Monate)	BRESLOW-TEST (p-Wert)	Vergleichsstatistik MANTEL-COX-TEST (p-Wert)	Prognostischer Wert
<u>HISTOLOGIE</u>					
Granulopoiese:	n=58				
vermindert	45	11	0,0659	0,0257	+
normal	3	-			
vermehrt	10	27			
Hämosiderin:	n=58				
fehlend - vermindert	23	20	0,0023	0,0007	+
normal	9	11			
mittelgradig vermehrt	19	13			
extrem vermehrt	7	3			
Geflechtknochen:	n=55				
positiv	7	-	0,2359	0,0939	(+)
negativ	48	11			
<u>KLINIK</u>					
Geschlecht:	n=59				
männlich	38	10	0,0171	0,0103	+
weiblich	21	28			
Hämoglobin (g/dl)	n=56				
<8	29	8	0,0165	0,0004	+
8-12	22	21			
>12	5	-			
Lymphknoten	n=54				
normal	49	12	0,0237	0,0499	(+)
Lymphadenopathie	7	11			
B-Symptomatik	n=59				
positiv	56	11	0,0604	0,0376	+
negativ	3	-			
Thrombozyten (1000/mm ³)	n=52				
<10	2	6	0,0349	0,0023	+
10-100	31	10			
100-300	16	-			
>300	3	-			

ÜBERLEBENSSTATISTIK
 PROGNOSE DER FIBROSIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VOM
 AUFTRETEN VON GEFLECHTKNOCHEN

S = SPONGIOSA
 G = GEFLECHTKNOCHEN

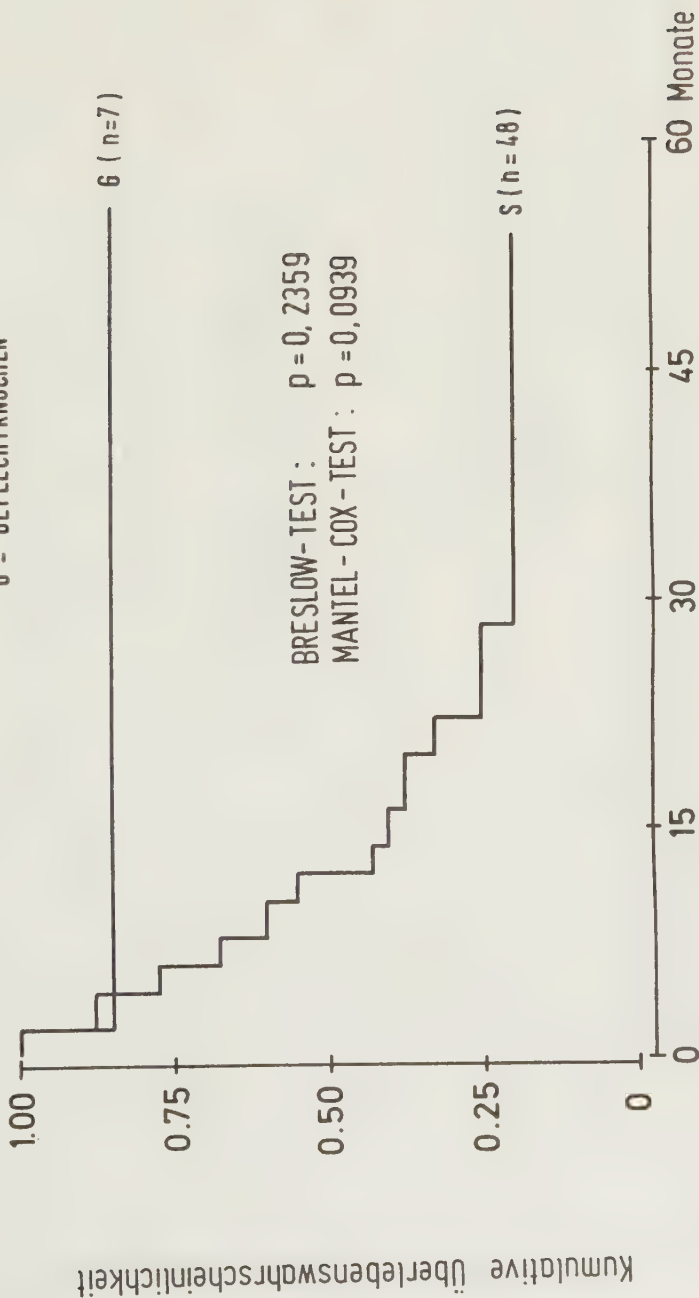


Abb. 19 :

ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER FIBROSIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VOM HÄMOSIDERINGEHALT DES MARKRETIKULUMS

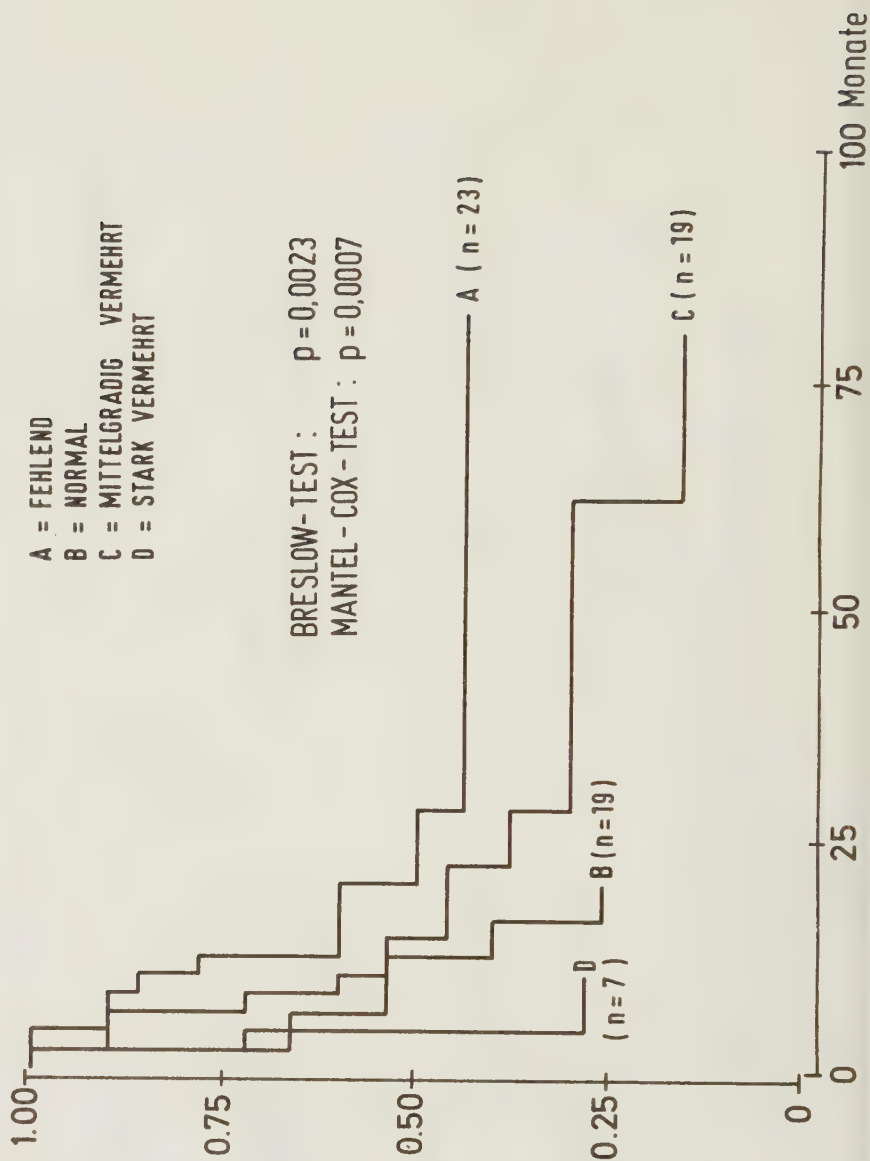
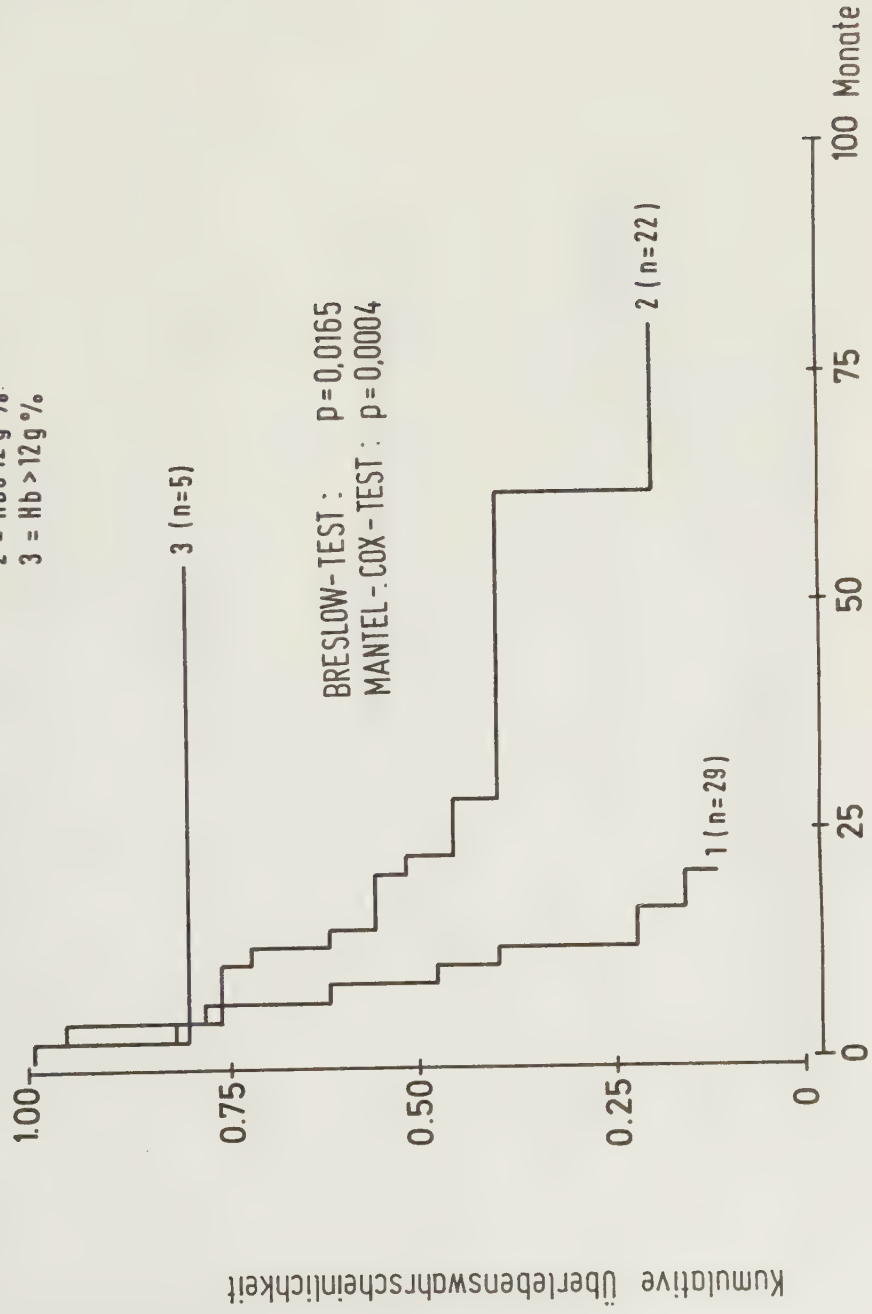


Abb. 21:

ÜBERLEBENSSTATISTIK
PROGNOSE DER FIBROSIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VOM Hb-WERT

- 1 = Hb < 8 g %
- 2 = Hb 8-12 g %
- 3 = Hb > 12 g %



ÜBERLEBENSSTATISTIK

PROGNOSE DER FIBROSIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VON DER PERIPHEREN THROMBOZYTENZAHL

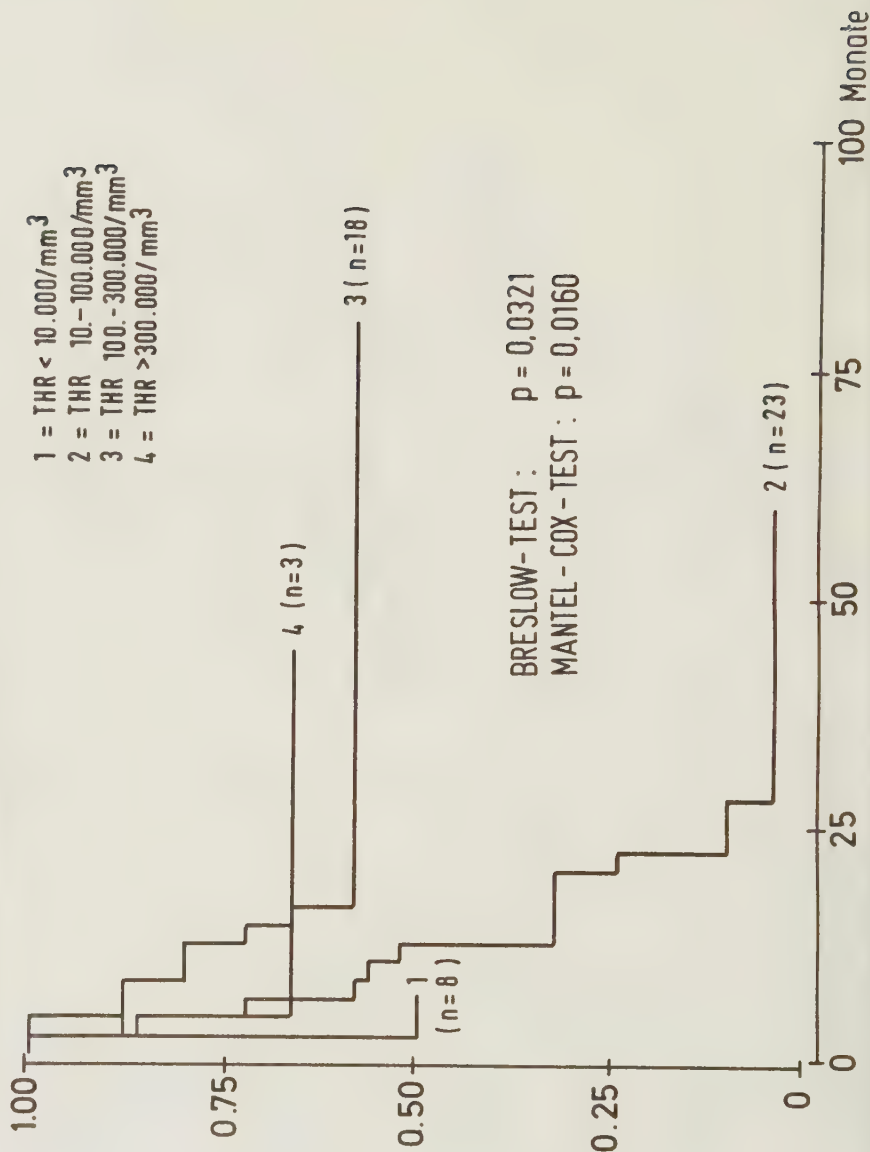


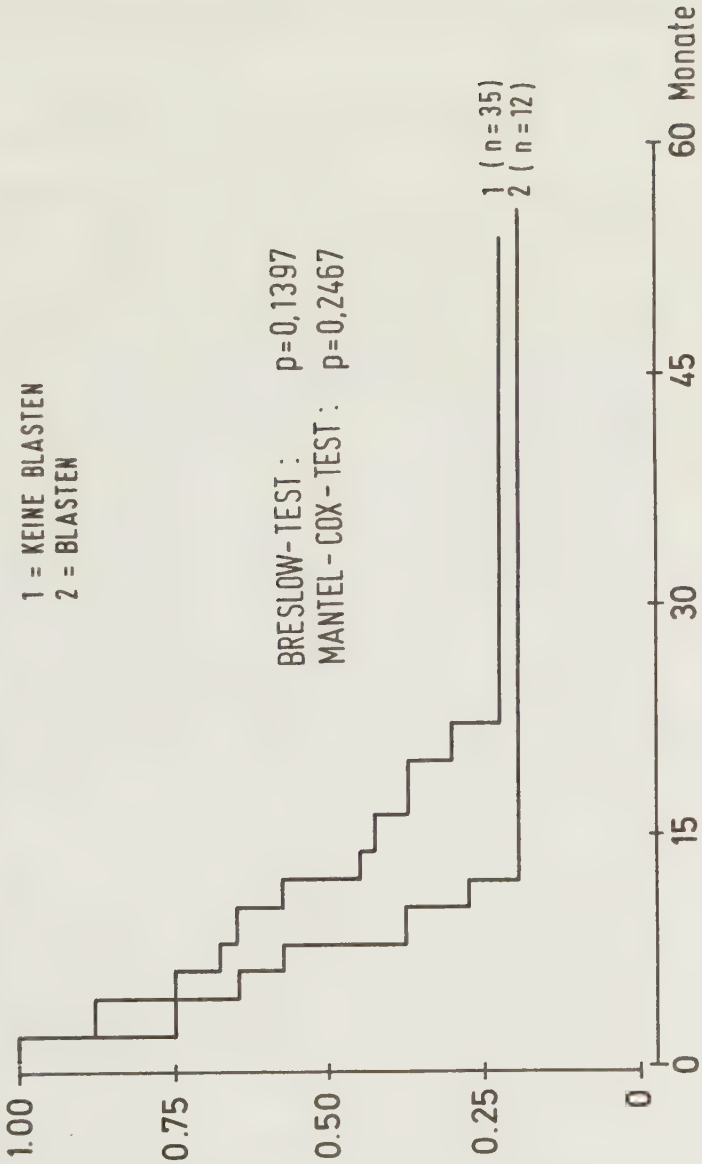
Abb. 22 :

Kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit

ÜBERLEBENSSTATISTIK

Abb. 23:

PROGNOSE DER FIBROSIERENDEN MR IN ABHÄNGIGKEIT VOM
AUFTRETEN VON BLASTEN IN DER PERIPHERIE



E. Vergleich der Ergebnisse der verschiedenen Markreaktionen

1. Histologie

1.1. Vergleich wichtiger histologischer Parameter

Histologisch ließen sich 4 hauptsächliche Formenkreise entzündlicher Reaktionsweisen des Knochenmarks unterscheiden: granulomatöse, gemischtzellige, exsudative und fibrosierende Myelitis. Dabei waren deutliche Unterschiede bezüglich volumetrisch ermittelter Oberflächenanteile, semiquantitativ bestimmter histologischer Parameter und qualitativ beurteilter Strukturen aufzuzeigen (s. Abb.24): während der Oberflächenanteil an laminärer Spongiosa bei allen Reaktionsformen geringgradig reduziert ist, zeigt sich eine Verdrängung der Hämatopoiese nur bei exsudativen und fibrosierenden Prozessen. Diese geht zu Gunsten der charakteristischen Fettmarkvermehrung bei exsudativen Markreaktionen, wohingegen der Fettanteil bei fibrosierender Myelitis im Vergleich am niedrigsten ist. Hier überwiegen ein diffuses interstitielles Ödem, ein durch Bindegewebssprossung entstandenes Netz kapillärer Sinus und Fasermark (6,5 Vol%). Der prozentuale Anteil an Ödem beträgt bei granulomatöser und gemischtzelliger Markreaktion die Hälfte des Ödemanteils exsudativer und fibrosierender Prozesse, bei exsudativer Markreaktion fällt die Rarefizierung des Marksinussystems auf.

Den überwiegend hochgradigen Verlust aller 3 hämatopoietischen Zellreihen bei exsudativen und fibrosierenden Reaktionsformen veranschaulicht Abb.25. Dagegen läßt sich eine Reduktion der Hämatopoiese bei einfach strukturierten Entzündungsprozessen wesentlich seltener nachweisen; sie ist darüberhinaus von geringgradiger Ausprägung. Vielmehr fällt hier eine reaktive Vermehrung der Granulozyten und Megakaryozyten auf.

Eine Reifungshemmung der Erythropoiese war vorzugsweise bei markverödenden entzündlichen Prozessen zu konstatieren, ebenso eine höhergradige Reifungshemmung der Granulopoiese. Da bei granulomatösen und gemischtzelligen Markreaktionen

Abb.24: Anteil verschiedener Oberflächenstrukturen bei
entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

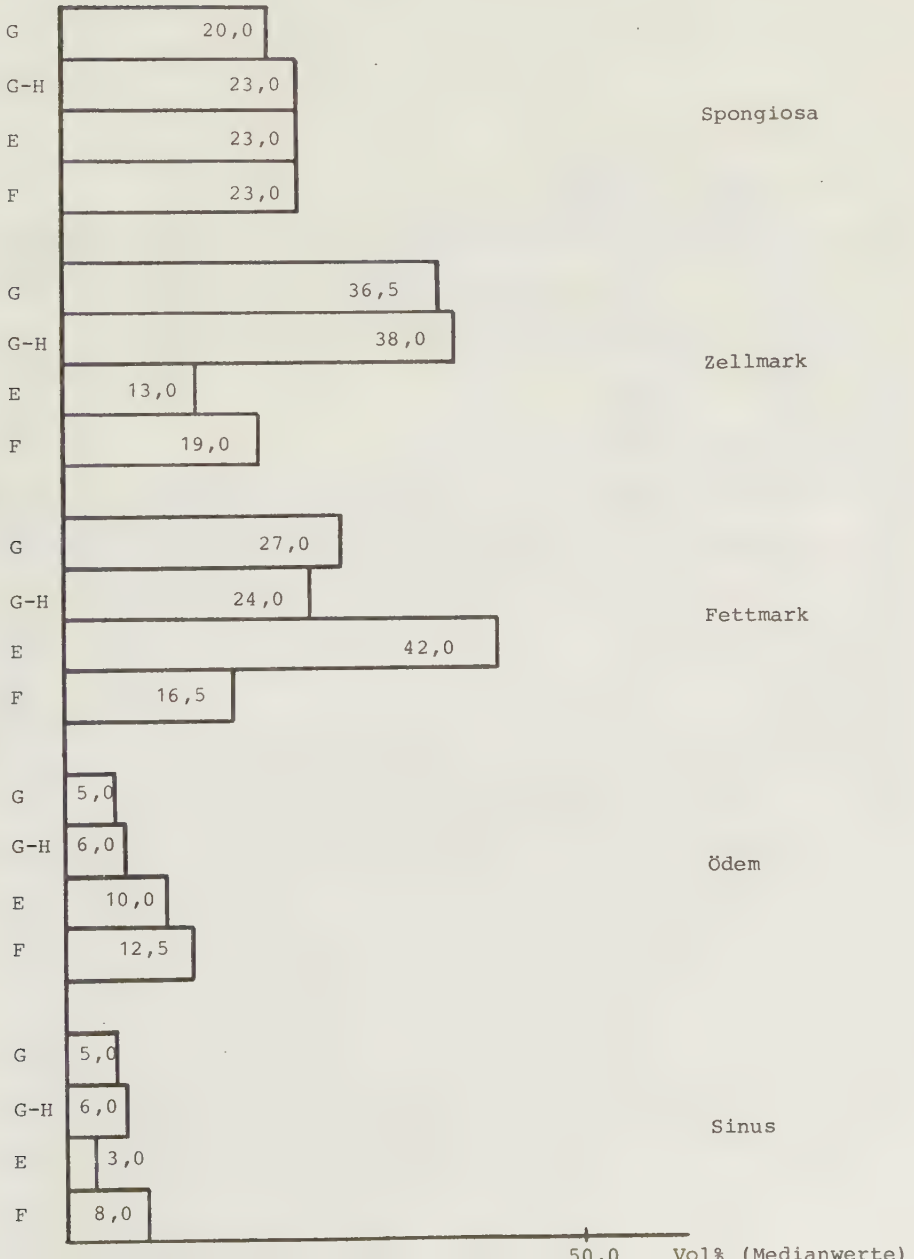
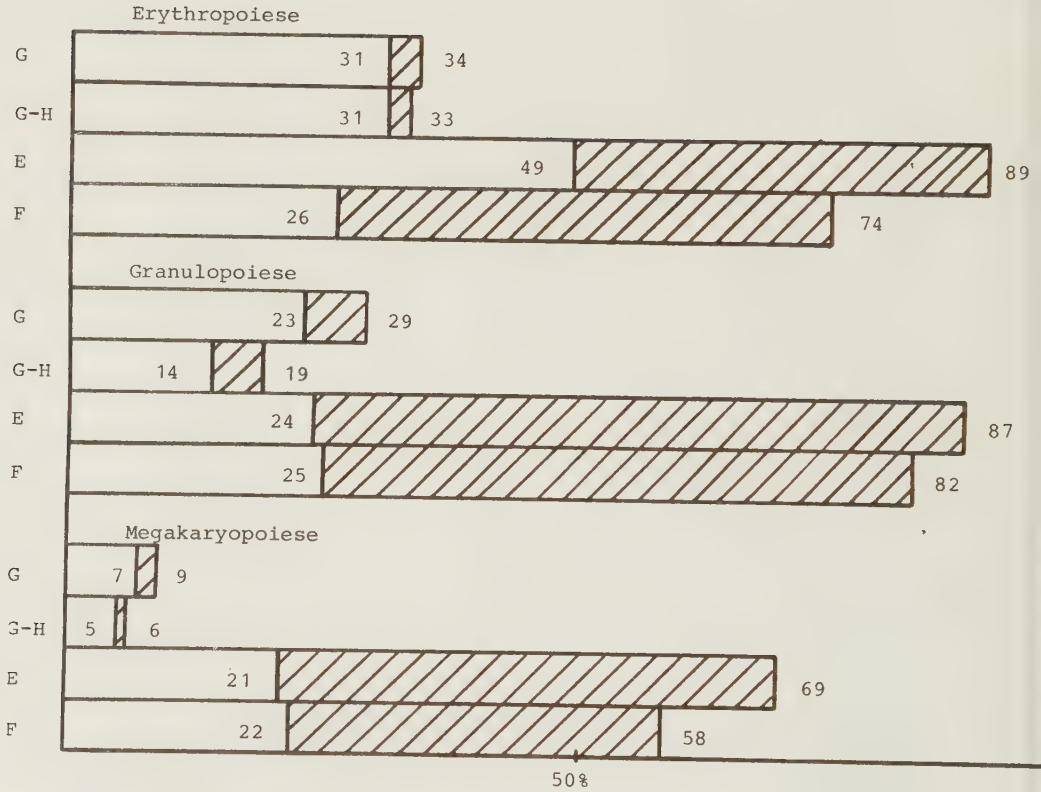
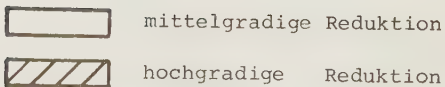


Abb.25: Reduktion der 3 hämatopoietischen Zellreihen



Reduktion der Hämatopoiese in %



der Anteil an Fällen mit stimulierter Granulopoiese wesentlich höher liegt (s. Abb.26), ist der Anteil an unreifer Granulopoiese bei diesen Reaktionsformen als "Linksverschiebung" im Sinne einer regulatorischen Steigerung aufzufassen. Insgesamt gehen fibrosierende Markreaktionen am häufigsten mit reifungsgehemmter Myelopoiese einher.

Tab.57: Entzündliche Veränderungen des Markgefäßsystems bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

	Granulomatöse MR (n=131)	Gemischtzellige MR (n=94)	Exsudative MR (n=80)	Fibrosierende MR (n=215)
Wandveränderung von				
-arteriellen Kapillaren:				
normal	11%	2%	2%	1%
Endothelver- quellung, Plas- mozytose	87%	71%	69%	96%
Nekrosen	0%	19%	28%	3%
eosinophil- lymphzellige Infiltrate	2%	8%	1%	0%
-Marksinus:				
normal	20%	11%	4%	0%
Endotheldisso- ziation (2)	62%	55%	52%	17%
Ektasie + Wand- sklerose (3)	6%	8%	27%	59%
(2) + (3)	12%	26%	17%	24%

Entzündliche Schäden des Markgefäßsystems waren obligat. Dabei handelte es sich im Bereich der arteriellen Kapillaren meist um akute exsudative Verquellungen mit oder ohne perikapilläre Plasmozytose, während sich Nekrosen der Kapillaren in größerem Ausmaß nur bei exsudativen und gemischtzellig-hyperergischen Markreaktionen fanden. Bei letzterer trat in 8% der Fälle eine perikapilläre Infiltration des Gefäßbindegewebes mit Eosinophilen und Lymphozyten auf. Sinusendotheldissoziation war etwa gleich häufig mit Ausnahme der Gruppe der fibrosierenden Myelitis, die überwiegend ein ektatisches und sklerosiertes System von Mark-

sinus aufwies.

Den semiquantitativ ermittelten Gehalt an Entzündungszellen der verschiedenen entzündlichen Reaktionsformen des Marks im Vergleich mit Fettmark und interstitiellem Ödem geben die Abb. 27u.28 an. Dabei fällt auf, daß bei exsudativen Markreaktionen der höchste Gehalt an Mastzellen, an Lipomakrophagen und Fettmark besteht, obwohl Mastzellvermehrung in allen Gruppen etwa gleich häufig ist. Plasmazytose ist bei allen Reaktionsformen nahezu obligat, Eosinophilie nur bei granulomatöser und gemischtzelliger Myelitis. Diffuse lymphozytäre Infiltration und LZI kommen am häufigsten bei granulomatöser Myelitis vor, doch wurde bereits in Kap.D diskutiert, ob es sich dabei nicht zu einem Teil um lymphozytäre Randreaktionen peripher angeschnittener Granulome handelt. Eine besonders starke lymphozytäre Infiltration besteht bei verödenden Entzündungsreaktionen.

1.2. Zweitdiagnosen und Differentialdiagnosen bei Myelitis

Die häufigsten Nebendiagnosen (s. Tab.58) betrafen Osteopenie (am seltensten bei fibrosierender Markreaktion, sonst gleich häufig), Eisenmangelzustände, totale und partielle Markatrophien (bei exsudativer Myelitis), Agranulozytose (bei exsudativer und gemischtzelliger Myelitis) und Vasculitis (gemischtzellige Myelitis).

Differentialdiagnostisch standen vor allem zur Diskussion: atypische Verläufe aus dem Formenkreis des Osteomyelosklerose-Myelofibrosesyndroms (fibrosierende Markreaktion), Frühformen unreifzelliger Hämoblastosen (exsudative und fibrosierende Markreaktion) und Lymphogranulomatose (granulomatöse Markreaktion).

1.3. Strukturelle Entwicklungstendenzen der verschiedenen Markreaktionen anhand von Verlaufsbiopsien

Die möglichen Metamorphosen entzündlicher Markreaktionen sind in Abb.29 dargestellt. Anhand von Verlaufsbiopsien in 78 Fällen ließen sich folgende strukturelle Übergänge

Abb.26: Reifungshemmung der Myelopoiese bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

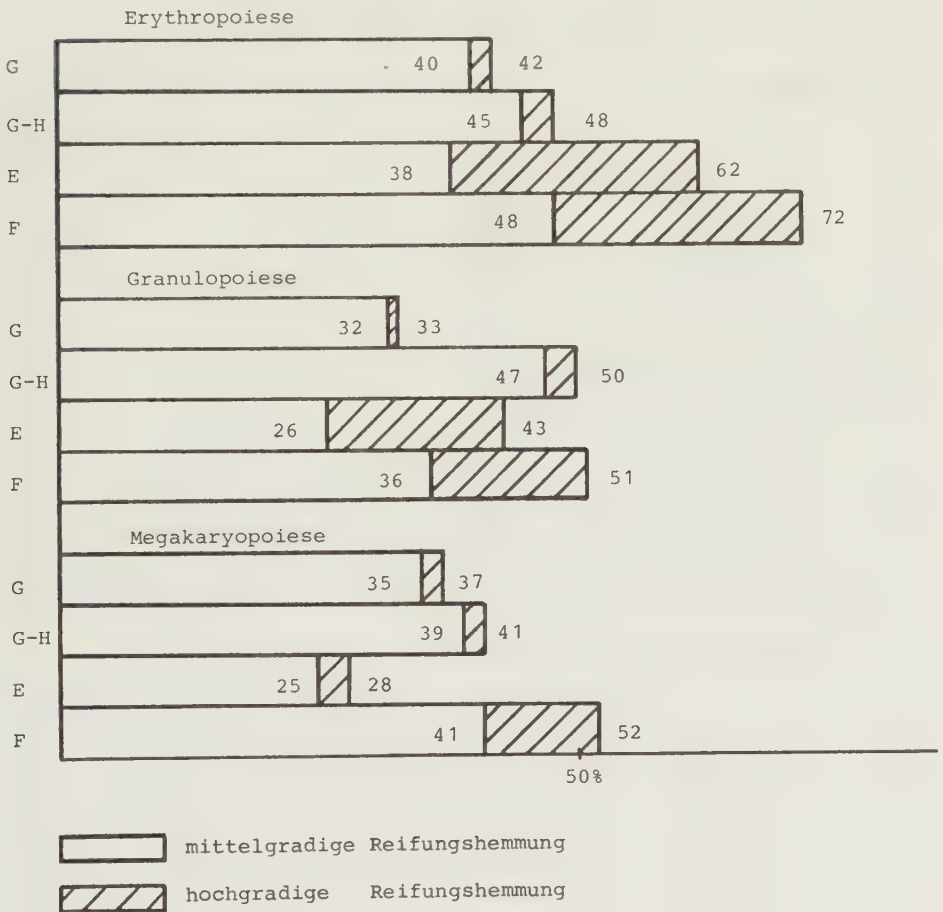
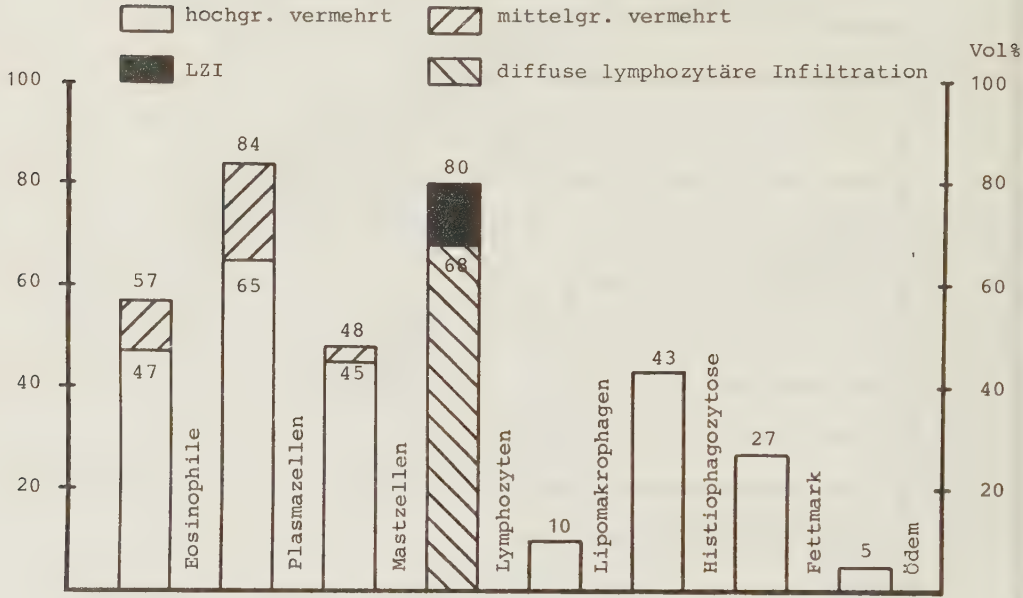
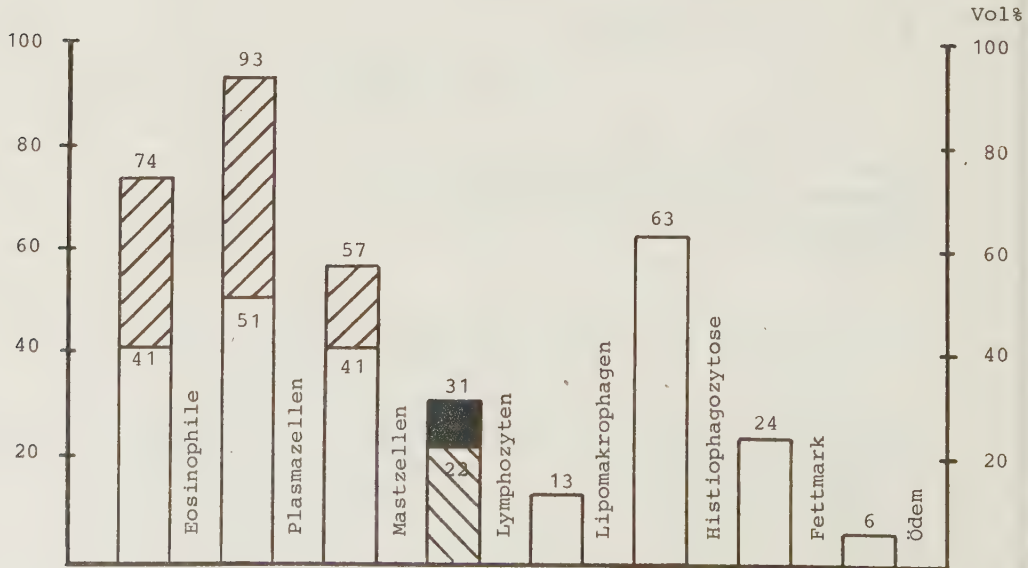


Abb.27: Zusammensetzung der entzündlichen Infiltration im Vergleich zu Ödem- und Fettmarkanteil bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks



Granulomatöse Markreaktion (n=131)



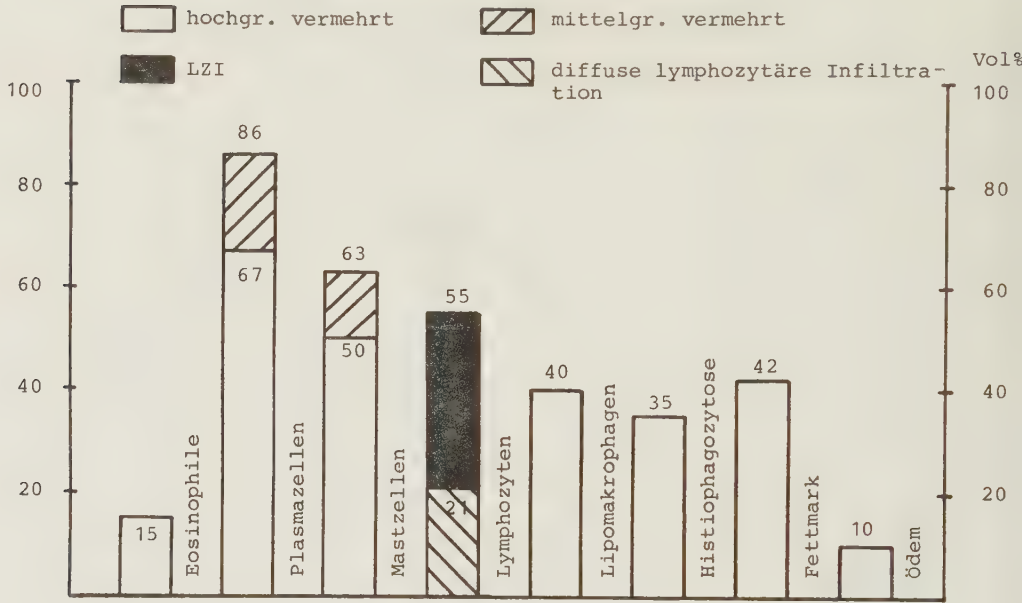
Gemischtzellige Markreaktion (n=215)

Tab. 58: Neben- und Differentialdiagnosen bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

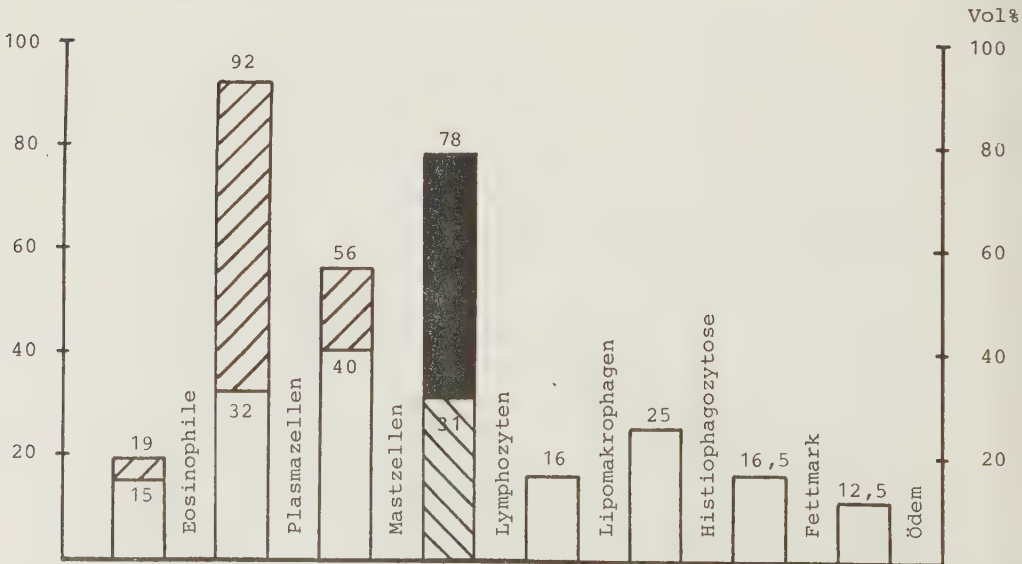
	Granulomatöse MR (n=131)	Gemischtzellige MR (n=215)	Exsudative MR (n=94)	Fibrosierende MR (n=80)
<u>Nebendiagnosen</u>				
reaktive Poly- globulie	1%	1%	-	-
Hämolyse-syndrom	1%	0,5%	-	-
Eisenmangel	18%	30%	33%	39%
partielle Mark- atrophie	1%	3%	27%	2%
totale Mark- atrophie	-	-	36%	1%
Agranulozytose	-	5%	14%	-
Amyloidose	-	1%	-	-
Vaskulitis	-	13%	-	-
Osteopenie	53%	51%	52%	36%
renale Osteo- myelopathie	1%	2%	1%	-
<u>Differential- diagnosen</u>				
Lymphogranulom.	6%	-	-	-
malignes Lymphom	2%	2%	-	4%
Frühform einer un- reifzelligen Hä- moblastose	-	-	11%	6%
atypische Form eines MF-/OMS- Syndroms	-	-	-	16%

nachweisen: acht Kontrollbiopsien bei granulomatöser Markreaktion zeigten eine zellreich-hyperergische Myelitis. Gemischtzellig-hyperergische Entzündungen entwickelten im weiteren Verlauf zweimal fibrosierende Markreaktionen. Von den Fällen mit fibrosierender Markreaktion, die mittels Kontrollbiopsie verfolgt wurden, mündeten fünf in akute Leukämien, sie ließen sich retrospektiv als "akute Myel-sklerose" einstufen. Zwanzig weitere Fälle zeigten in der Kontrollbiopsie einen konstanten oder zunehmenden Befund. Zwei Kontrollen bei exsudativ-nekrotisierender Markreaktion mündeten über die Entwicklung einer atrophierenden Myelitis in eine aplastische Anämie, das Bild der atrophierenden Markreaktion endete 33mal in einem aplastischen Syndrom, davon war die Diagnose in 20 Fällen durch Verlaufsbio-psien belegt. Zweimal war die atrophierende Myelitis als Präleu-kose im Sinne einer hypoplastischen Panmyelopathie anzusehen.

Abb.28: Zusammensetzung der entzündlichen Infiltration im Vergleich zu Ödem- und Fettmarkanteil bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmark



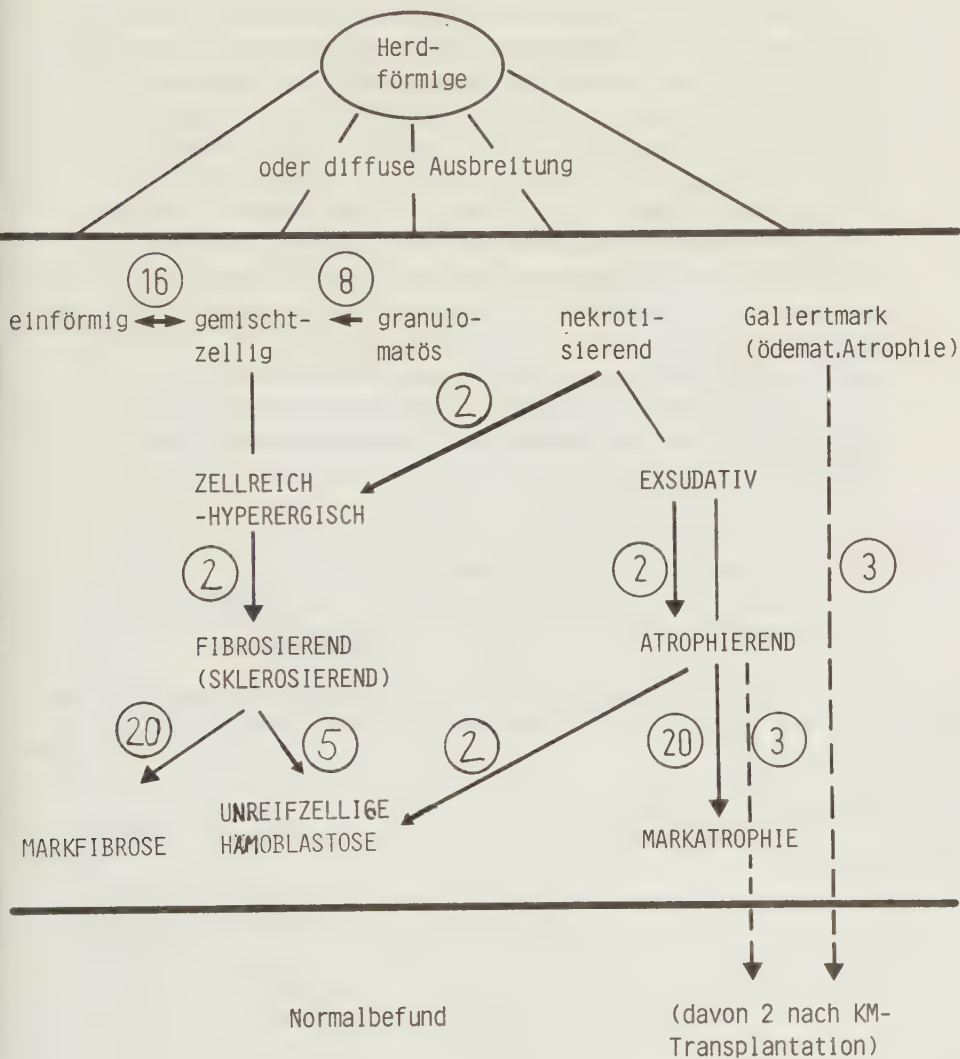
Exsudative Markreaktion (n=94)



Fibrosierende Markreaktion (n=80)

ENTZÜNDLICHE REAKTIONSFORMEN DES KNOCHENMARKS,

NACHGEWIESENE STRUKTURELLE ENTWICKLUNGSTENDENZEN IN 78 VERLAUFSFÄLLEN



2. Klinik

2.1. Vergleich wichtiger klinischer Parameter

Die Altersbreite der untersuchten Fälle lag zwischen zwei und 85 Jahren, der niedrigste Altersmedian war mit 33 Jahren bei dem Formenkreis der exsudativen Markreaktion, der höchste mit 59 Jahren bei fibrosierender Markreaktion zu verzeichnen. Die Anamnesedauer schwankte zwischen 2 Jahren (fibrosierende Markreaktion) und 5 Jahren (gemischtzellig-hyperergische Markreaktion), die Frist vom Auftreten von Leitsymptomen bis zur Durchführung der Knochenmarkbiopsie lag zwischen fünf (exsudative Markreaktion) und 8 Monaten (gemischtzellig-hyperergische Markreaktion). Eine geringgradige Geschlechtspräferenz bestand für Männer bei der fibrosierenden Myelitis, für Frauen bei der gemischtzellig-hyperergischen Markreaktion. Die mediane Überlebenszeit ab Biopsie war am längsten bei granulomatösen, am ungünstigsten bei fibrosierenden Prozessen (s. Tab.60).

Tab.59: Patientengut und katamnestische Daten bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

	Granulomatöse MR (n=131)	Gemischtzellige MR (n=215)	Exsudative MR (n=94)	Fibrosierende MR (n=80)
Männer : Frauen	64:68	100:115	49:45	46:33
Altersmedian (Jahre)	53	50	33	59
Altersbreite (Jahre)	13-80	7-81	5-77	2-85
Anamnesedauer (a) (Jahre)	n=124 3,6 $\pm$ 0,3	n=209 5,0 $\pm$ 0,9	n=94 4,0 $\pm$ 0,6	n=79 2,0 $\pm$ 0,3
Erstsymptome- Biopsie (a) (Monate)	n=124 6,0 $\pm$ 0,9	n=209 8,0 $\pm$ 1,4	n=94 5,0 $\pm$ 0,9	n=79 6,0 $\pm$ 1,2
UEBZ ab Biopsie (Monate)	n=101 43	—	n=62 30	n=61 11

Über die Reihenfolge der häufigsten Leitsymptome und Leitbefunde, die zur Knochenmarkbiopsie Anlaß gaben, informiert Abb.30. Bei einfach strukturierten entzündlichen Prozessen, der granulomatösen und der gemischtzellig-hyperergischen Markreaktion waren Symptome und Befunde in der Mehrzahl auf die auslösenden Krankheitsursachen zu beziehen, dennoch rangierten pathologische Veränderungen des Blutbilds in Folge der zumeist sekundären entzündlichen Myelitis wie auch bei den komplexeren markverödenden Entzündungsreaktionen an erster (gemischtzellige Markreaktion) bzw. an zweiter Stelle (granulomatöse Markreaktion). Anämiezeichen und Blutungen folgten bei exsudativer und fibrosierender Myelitis als häufiger Ausdruck der Knochenmarksinsuffizienz den Pathologika des peripheren Blutbilds.

Deren relative Häufigkeit ist Tab.60 zu entnehmen. Panzytopenie war am häufigsten bei exsudativer und fibrosierender Myelitis, isolierte Anämie als Folge der interstitiellen Myelitis (Reifungshemmung) bei gemischtzellig-hyperergischer und granulomatöser Markreaktion. Isolierte Leukopenie trat zumeist als toxisch-allergische Agranulozytose im Formenkreis der exsudativen Myelitis auf, isolierte Thrombopenien waren bei allen vier Reaktionsformen gleich selten.

Tab.60: Blutzytopenie bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

Form der Zyto- penie	Granulomatöse MR	Gemischtzellige MR	Exsudative MR	Fibrosierende MR
(n=520)	(n=131)	(n=215)	(n=94)	(n=80)
einfache Zyto- penie:				
Anämie (A.)	20%	29%	12%	10%
Leukopenie (L.)	5%	6%	14%	1%
Thrombopenie (T.)	3%	3%	1%	3%
Bizytopenie:				
A. + L.	9%	8%	7%	6%
A. + T.	5%	2%	8%	23%
L. + T.	5%	3%	4%	1%
Panzytopenie:				
A. + L. + T.	9%	5%	34%	29%
pathologisches Blutbild in:	56%	56%	80%	73%

2.2. Klinische Ursachen entzündlicher Markreaktionen: primäre ("idiopathische") und sekundäre Myelitis

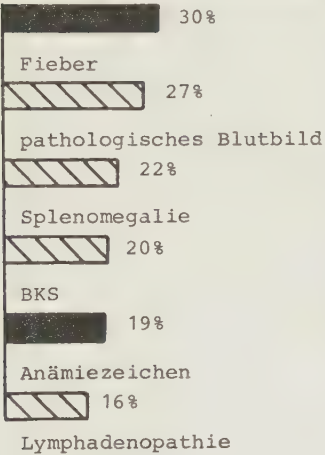
Einen Überblick bezüglich der Pathogenese entzündlicher Markreaktionen gestattet Tab.61. Unterschieden wurde zwischen Fällen, die nach Zusammenschau aller Angaben keinen Rückschluß auf eine auslösende Ursache zuließen und solchen, bei denen die Stromareaktion des Knochenmarks auf einen kausalen Zusammenhang mit klinisch diagnostizierten Erkrankungen, toxisch-allergischen Schädigungen oder therapeutischer Bestrahlung zu beziehen war. Entzündliche Markreaktionen können demnach idiopathisch auftreten und beträchtliche hämatologische Störungen nach sich ziehen oder auf ein bestimmtes Krankheitsbild zu beziehen sein, in dessen Rahmen eine begleitende Stromareaktion des Knochenmarks periphere Zytopenien, vor allem Anämien, verursacht. Es ist also berechtigt, primäre oder "idiopathische" Entzündungsreaktionen des Knochenmarks einerseits und sekundäre oder "reaktive" Stromaveränderungen andererseits zu unterscheiden.

Wie aus Tab.61 hervorgeht, rekrutiert sich ein hoher Anteil der idiopathischen Markreaktionen aus den komplex strukturierten Entzündungsformen des Knochenmarks: 51 Fälle (54%) aus dem Formenkreis der exsudativen Markreaktion und 28 Fälle (35%) von fibrosierender Myelitis waren als primäre Myelitis aufzufassen. Demgegenüber standen zwar 53 ungeklärte Fälle von granulomatöser Myelitis, doch sind davon zumindest 9 als Ausdruck einer reinen Knochen-sarkoidose aufzufassen (s. S.50), so daß der Anteil an unaufgeklärten Fällen mit granulomatöser Myelitis noch 33% beträgt. Die charakteristische sekundäre Markreaktion erfährt ihren Ausdruck im Formenkreis der gemischtzellig-hyperergischen Markreaktion, wobei nur in 16 Fällen (7%) eine idiopathische Myelitis zu diskutieren war.

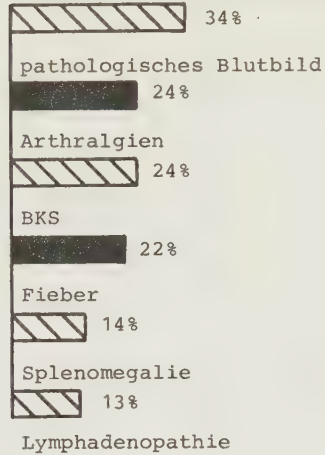
Als primär aufgefaßte Markreaktionen mündeten in der Folge in aplastische Syndrome (exsudativ-atrophierende Myelitis, reaktive Mastozytose) oder in akute Leukämien (exsudativ-atrophierende und fibrosierende Myelitis). Im Fall der fibrosierenden Markreaktion war neben der idiopathischen

Abb.30: Führende Leitsymptome (■) und Leitbefunde (▨) bei entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

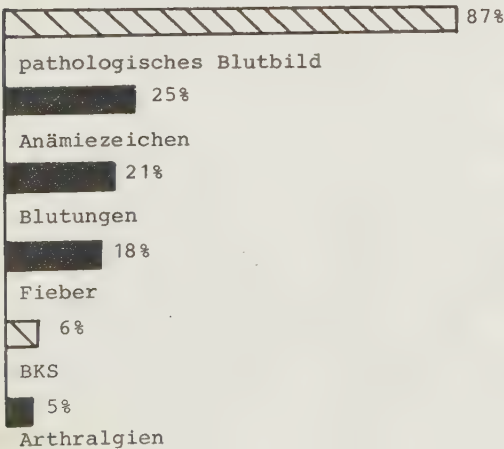
Granulomatöse Markreaktion:



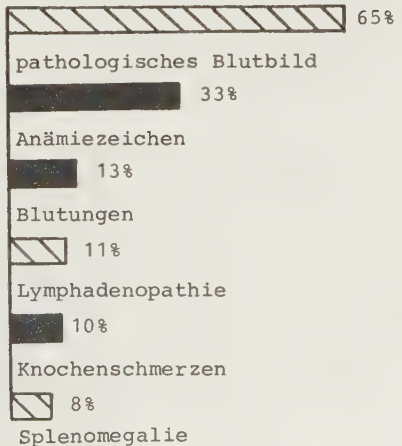
Gemischtzellig-hyperergische MR:



Exsudative MR:



Fibrosierende MR:



Tab.62: Entzündliche Markreaktion als komplexe Strukturveränderungen
mit selbständiger Entwicklungstendenz

Histologie	Pathogenese	Pathomorphose
Granulomatöse MR	Sarkoidöse, TBC, Lymphogranulomatose, Parasiten, maligne Lymphome, Mastzellgranulomatose	Herdförmige Marksklerose
Gemischtzellig -hyperergische MR	Chronisch -hyperergische Mesenchymkrankheiten ("Kollagenosen"), rheumatischer Formenkreis (pcP, M. Bechterew, Felty-Syndrom, Still-Syndrom), "hepatogene" Myelopathien, Glomerulonephritiden, Infektionserkrankungen, Tumorkrankheit, M. Hodgkin, Non-Hodgkin Lymphome	Fibrosierende (sklerosierende) MR
Exsudative MR -nekrotisierende Form	Tumorkrankheit, Autoimmunerkrankungen (akut), toxisch-allergische Knochenmarkschädigung, Sepsis	Exsudativ -atrophierende MR, Fibrosierende MR
-atrophierende MR	toxisch-allergische Knochenmarkschädigung, Radionekrose (chronisch) idiopathisch -autoimmunologisch? -Stammzelldefekt? -Gefäßprozeß?	partielle, subtotale, totale Markatrophie
-Gallertmark	Anorexia nervosa, Hypalbuminämien verschiedener Genese, Radionekrose (akut)	Exsudativ -atrophierende MR, Restitutio ad integrum
Fibrosierende (sklerosierende) MR	Randreaktion bei M. Hodg- kin oder Tumormetastasen Autoimmunerkrankungen (chronisch), toxisch-allergische Knochenmarkschädigung, Radionekrose (chronisch), PNH, Angioimmunoblastische Lymphadenopathie idiopathisch -Stammzelldefekt? -autoimmunologisch? <u>dd: atypische MF/OMS,</u> akute ("maligne") Myelo- sklerose	Markfibrose, unreifzellige Hämoblastosen

interstitiellen Myelitis in 13 Fällen eine atypische Verlaufsform eines Myelofibrose- bzw. Osteosklerosesyndroms zu diskutieren.

Die hier im Vergleich vorgestellten Ergebnisse erlauben es, entzündliche Markreaktionen als komplexe Strukturveränderungen mit teilweise selbständiger Entwicklungstendenz anzusehen. Einen Überblick bezüglich Pathogenese und Pathomorphose entzündlicher Markreaktionen gibt Tab.62.

3. Prognose entzündlicher Reaktionsformen des Knochenmarks

In Abb.31 sind die Überlebenskurven von Patienten mit granulomatösen, exsudativen und fibrosierenden Markreaktionen dargestellt.

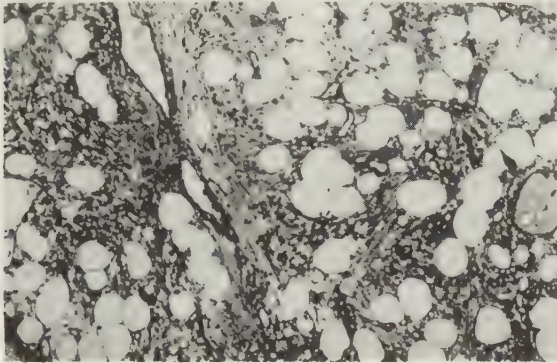
Tab.63: Unterschiedliche Prognose der entzündlichen Reaktionsformen des Knochenmarks

Reaktionsform	Patienten (Zahl) n=222	Mediane UEBZ (Monate)	Vergleichsstatistik		
			BRESLOW-Test p-Wert	MANTEL-COX-Test p-Wert	prognostische Wertigkeit
Granulomatöse MR	n=101	43	0,0076	0,0111	+
Exsudative MR	n= 61	30			
Fibrosierende MR	n= 0	11			

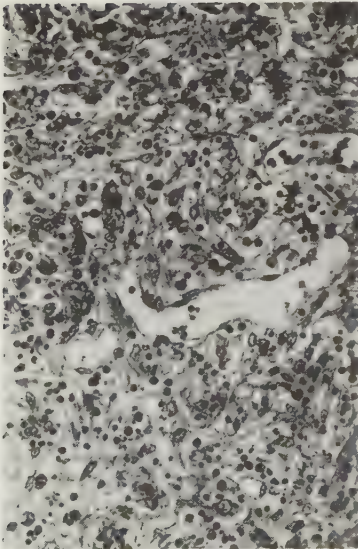
Die kumulativen Überlebenszeiten von 223 Patienten (73%) zeigten einen hochsignifikanten Unterschied: der fibrosierenden Markreaktion kommt die schlechteste, der granulomatösen Markreaktion die relativ beste Prognose zu, die Überlebenszeit der exsudativen Markreaktion nimmt eine Zwischenstellung ein. Auf die Ermittlung der Überlebenszeiten der gemischtzelligen Markreaktion wurde verzichtet, da sie - fast ausschließlich sekundär bedingt - an die Prognose der verursachenden, überwiegend chronischen Grundkrankheiten gebunden ist.

Die beträchtlichen prognostischen Unterschiede erklären sich durch den hohen Anteil an Fällen, die in ein aplastisches Syndrom oder in eine Hämoblastose münden (ex-

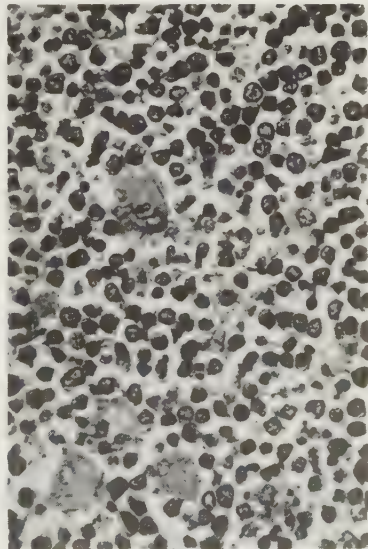
sudativ-atrophierende und fibrosierende Myelitis) bzw. durch die Verknüpfung mit Grundleiden, die mit einer schlechten Prognose behaftet sind (exsudativ-nekrotisierende und fibrosierende Myelitis).



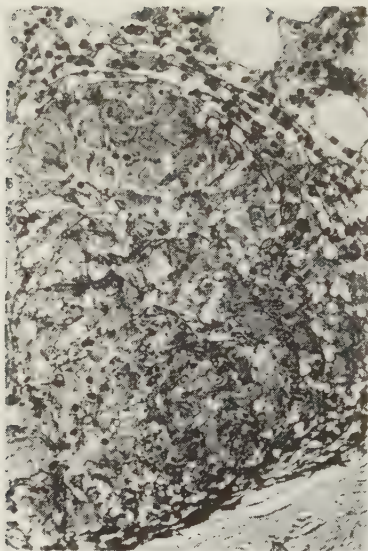
ST.M., 69J., weiblich,
primäre fibrosierende MR



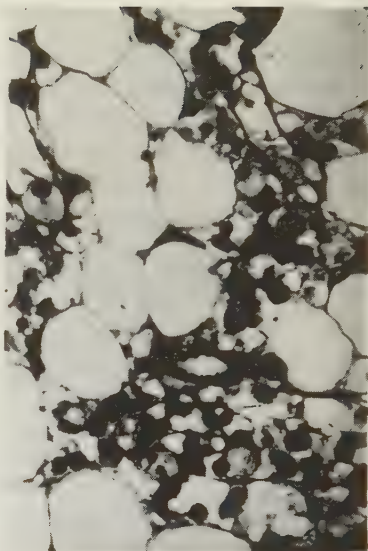
D.L., 40J., männlich,
primäre fibrosierende MR,
Mikromegakaryozyten



D.L., 40J., männlich,
AUL, 1 Monat später



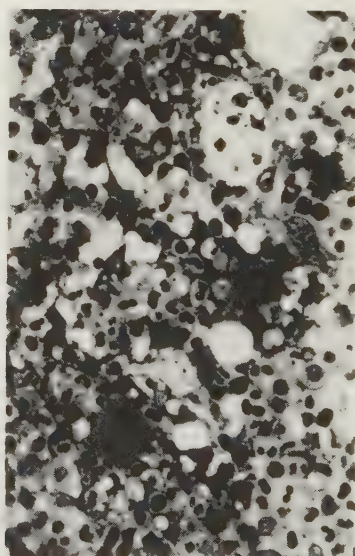
H.R., 19J., männlich,
exsudativ-nekroti-
sierende MR,
M. Hodgkin II B



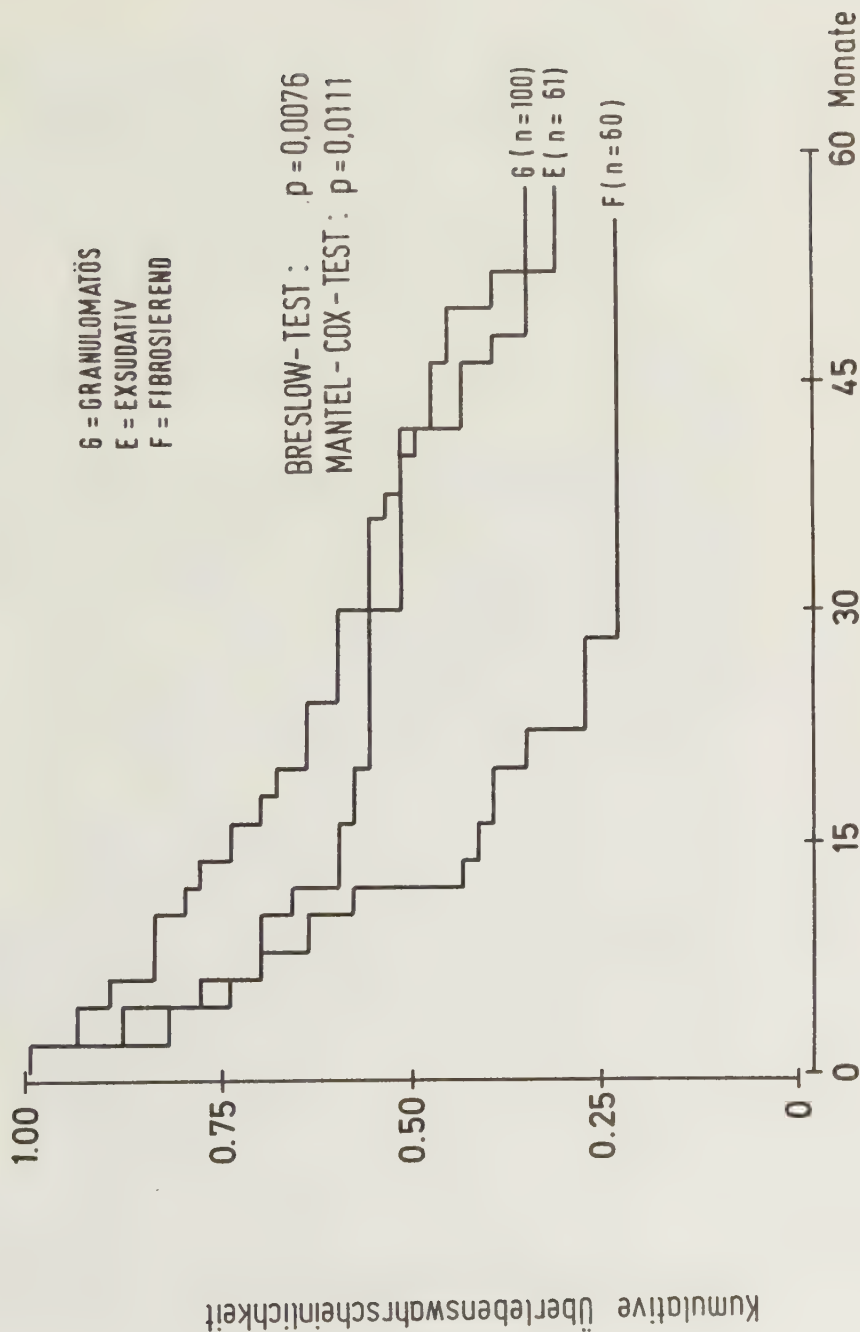
B.H., 26J., weiblich,
exsudativ-atrophierende MR,
Analgetikaabusus



N.E., 52J., männlich,
plasmazellige MR,
M. Bechterew



R.J., 32J., männlich,
Riesenzellgranulom,
Sarkoidose



F. Diskussion

Entzündliche KM-Veränderungen wurden unter den Gesichtspunkten

ihrer morphologischen Charakteristik,
ihrer klinischen Bedeutung und
ihrer prognostischen Aussagefähigkeit

untersucht.

1. Die morphologische Charakteristik entzündlicher Markreaktionen:

Bei der Auswahl der Präparate stellte sich die Frage, welche Veränderungen in einem Organ, das sämtliche zellulären Elemente der Entzündung neben einem reaktionsbereiten Stroma beherbergt, als entzündliche zu interpretieren waren und nach welchen Methoden sie beurteilt und eingestuft werden sollten.

Reaktive Markveränderungen sind oft flüchtig und wenig spezifisch, entsprechend der hohen Reaktionsbereitschaft dieses Organsystems. Da histochemische Befunde in diese retrospektive Studie nicht regelmäßig einbezogen werden konnten, mußte sich die Auswahl auf lichtmikroskopische Knochenmarksveränderungen mit einer besonderen strukturellen Charakteristik beschränken, die nicht auf eine primäre Knochenmarkskrankheit zurückzuführen waren. Die hier getroffene rein strukturelle Klassifikation entzündlicher Markreaktionen sollte deshalb als ein Modell zur Orientierung für ergänzende immunologische Charakterisierungsversuche betrachtet werden.

Folgende Entzündungsformen unterscheiden sich deutlich von den genannten flüchtigen Veränderungen (in Klammern prozentualer Anteil an unserem Biopsiekollektiv):

- Granulomatöse Myelitis (0,6%)
- Gemischtzellig-hyperergische Myelitis (9,2%)
- Exsudativ-nekrotisierende (0,3%) und exsudativ
-atrophierende (1,8%) Myelitis
- Fibrosierende (sklerosierende) Myelitis (0,5%)

Innerhalb der ersten Gruppe war eine weitere Differenzierung möglich in:

Riesenzellgranulome,
Speicherzellgranulome,
kleine Epitheloidzellgranulome,
Mastzellgranulomatose,
lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome und
großflächig infiltrierende Granulomgewebe.

Diese Unterteilung entspricht weitgehend den von RYWLIN (169) gegebenen Definitionen. Sie unterscheidet sich von diesen in folgenden Punkten: zentrale Nekrosen fanden wir ausschließlich beim Typ der Riesenzellgranulome (26%), daher erübrigte sich eine Abgrenzung verkäsender Granulome, nach RYWLIN "caseating granulomas". Im Gegensatz zu RYWLIN ("lipid granulomas") fanden wir als häufigste Form granulomatöser Markreaktionen lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome, die ebenso wie die flächenhaft infiltrierenden Granulome von diesem Autor nicht erwähnt werden. Auf die Identität von Mastzellgranulomatose und "eosinophilic histiocytic lesion" (166) verwies zuerst TE VELDE (193).

Reaktive Zellansammlungen ohne granulomatöse Charakteristik wurden von CAZAL 1948 (65) in:

plasmozytäre,
lymphozytäre und
mastozytäre Reaktionstypen

unterteilt. Diese Einteilung geht über die Beschreibung der "interstitiellen Myelitis" nach ROHR (161) hinaus, der darunter eine retikulo-histiozytäre Hyperplasie des Markretikulums verstand. RYWLIN (169) unterschied bunte, unstrukturierte Markveränderungen nach dem dominierenden Entzündungszelltyp in:

plasmazellreiche,
eosinophile und
mastzellige

Reaktionen, im Gegensatz zu "leukaemoid reactions" der Granulo- und Megakaryopoiese. Wir haben diese Klassifizierung um lymphzellige Infiltrate in herdförmiger und

diffuser Form ergänzt. Reaktionen hämatopoietischer Zelllinien wurden jeweils den verschiedenen Untergruppen zugeordnet. Allerdings stellt die alleinige Vermehrung eines Entzündungszelltyps die Ausnahme dar; nach der Häufigkeit ihres Auftretens rangieren folgende 3 Kombinationen (s. Abb.5):

- Plasmazellen + Eosinophile
- Mastzellen + Plasmazellen (+ Lymphozyten)
- Eosinophile + Mastzellen

Wir bezeichnen diese unstrukturierten zelligen Reaktionsformen, die häufig auch Gefäßveränderungen und eine Vermehrung von Granulozyten und Megakaryozyten einschließen, als gemischtzellige Myelitis oder als "gemischtzellig-hyperergische" Markreaktion, soweit durch klinische Ergebnisse die Annahme gerechtfertigt war, daß immunreaktive Vorgänge die Ursache waren. Dies war der Fall bei nachgewiesenen immunologisch bedingten Grunderkrankungen und bei malignen Neoplasien (Lymphome, Karzinome) mit konsekutiv stimulierter Immunopoiese.

Von den granulomatösen und den unstrukturierten zelligen Reaktionen waren Veränderungen des Markstromas mit parenchymatöser Atrophie abzugrenzen, die wegen ihrer klinischen Folgen schon früher besonders beachtet wurden (9,42, 103,160,165,179,189). Neben einer entzündlichen interstitiellen Infiltration - bestehend aus Mastzellen, Plasmazellen und Lymphozyten - finden sich dabei vor allem Umwandlung von Retikulumzellen in Makrophagen, sowie exsudativ-entzündliche Läsionen arterieller Kapillaren mit verquollenen Endothelien und perivaskulärem Ödem bzw. Fibrose. Diesen Verhältnissen wird durch die Bezeichnung "exsudativ-atrophierende" Markreaktion (1,8%) Rechnung getragen.

Sehr viel seltener (0,3%) fand sich in unserem Untersuchungsgut das Bild der akuten interstitiellen Myelitis, was in der zeitlichen Begrenztheit akuter entzündlicher Reaktionen begründet sein dürfte. Dementsprechend sind auch Literaturhinweise auf solche Befunde spärlich (24,38,169). Die von diesen Autoren angegebenen Befunde

des serösen interstitiellen Ödems (169) und frischer exsudativer Kapillarläsionen (24) als Kriterien der akuten Myelitis konnten bestätigt werden. Häufig waren zusätzlich Kapillarnekrasen und in deren Nachbarschaft massenhaft Einzelzellnekrosen nachweisbar: "exsudativ-nekrotisierende" Markreaktion.

Die genannten Reaktionsformen treten auch in Kombination mit faseriger Organisation auf. Eine Panmyelopathie, bei der es zu einer ausgedehnten bindegewebigen Organisation des die Markräume oft vollständig ausfüllenden Marködems kommt, nimmt nach LENNERT (135) ihren Ausgang von sogenannten "Fibrinsternen". Dabei stehen interstitielles Ödem, Plasmozytose und Reifungshemmung der Hämatopoiese im Vordergrund, RYWLIN (169) beschreibt diese chronisch-fibrosierende Reaktionsform des Knochenmarks analog und interpretiert sie als morphologisches Korrelat der "acute myelosclerosis". Wir haben diesen Typ der Markreaktion, die "sklerosierende Myelitis" in 0,5% unserer Fälle gefunden. Nur in einem Teil der Fälle waren auslösende Ursachen wahrscheinlich zu machen. Die Pathogenese der "primären" und sekundären Markfibrose ist noch weitgehend spekulativ. Schon ROHR (160,163) hat zwischen Retikulofibrosen auf entzündlicher Basis, die er als Defektheilung der chronisch-interstitiellen Myelitis interpretierte, und Retikulofibrosen als generalisiertem neoplastischen Prozeß unterschieden. Spätere Untersuchungen sprachen für die Beteiligung von Immunvorgängen an einer "primär entzündlichen" Myelofibrose (111).

Unsere Ergebnisse tragen zu der im Einzelfall nicht immer einfachen Unterscheidung zwischen einer primär entzündlichen und einer myeloproliferativen Form der Myelofibrose bei. Die vorgestellte Einteilung nach der Qualität der Fibrose im histologischen Schnittpräparat in

feine Retikulofibrose,
Retikulin- und Kollagenfaservermehrung und
grobsträhnige Kollagenbündelvermehrung

hat ihren Wert bereits für die Beurteilung der Myelo-

proliferation bewiesen (21). Auch die Entwicklungstendenz und Prognose entzündlicher Markreaktionen kann auf diese Weise besser beurteilt werden.

2. Die klinische Bedeutung entzündlicher Markreaktionen:

In 79% der Fälle von exsudativ-atrophierender Myelitis, in 40% von granulomatöser Myelitis, in je 35% von exsudativ-nekrotisierender und fibrosierender Myelitis und in 7% der Fälle mit gemischtzelliger Myelitis war keine klinische Ursache für die beschriebene Markveränderung aufzudecken. Da alle ausgewählten Fälle einer gründlichen klinischen Untersuchung unterzogen worden waren, ist nach Ursachen und Bedeutung dieser "idiopathischen" Myelitisformen besonders zu fragen:

GRANULOMATÖSE MARKREAKTION: 9 dieser Fälle waren auf Grund der histologischen Charakteristik und nachgewiesener humoraler Entzündungszeichen mit Wahrscheinlichkeit als Knochensarkoidose zu interpretieren, obgleich ein entsprechender Befall anderer Organe nicht nachgewiesen werden konnte. Ihre Inzidenz in unserem Untersuchungsgut liegt insgesamt bei 51% (Granulome in 27 von 53 Fällen) und damit höher als die von anderen Autoren mitgeteilten Angaben (85,154). Ähnlich verhält es sich mit den von uns untersuchten Fällen von Miliar-TBC: in 42 klinischen Verdachtsfällen einer hämatogenen Streuung konnte die Diagnose 16mal bestätigt werden. Besonders hoch war der Anteil unklarer Granulombefunde in den Gruppen der kleinen Epitheloidzellgranulome (65%) und der lymphozytenreichen Granulome (40%). Nicht einzuordnende lymphozytenreiche Epitheloidzellgranulome sollten daher Anlaß zu serologischen Kontrollen aller mit Granulombildung einhergehenden Infektionserkrankungen geben (EBV, Toxoplasmose, Lues, Listeriose, Brucellose, Ornithose etc.) da in 21% infektiöse Ursachen ermittelt wurden. Daneben muß besonders bei diesem Granulomtyp eine unspezifische granulomatöse Markreaktion bei Non-Hodgkin Lymphomen (Immunozytom!) bedacht werden (137). Bei unaufgeklärten Fällen mit kleinherdigen Epi-

theloidzellgranulomen steht der Ausschluß einer unspezifischen Markreaktion bei extramedullärer Lymphogranulomatose an erster Stelle.

GEMISCHTZELLIG-HYPERERGISCHE MARKREAKTION: Von den 3 Formen der gemischtzelligen Markreaktion erwies sich vor allem die plasmazellige (unklar in 4%) und die eosinophile Reaktionsform (unklar in 9%) als Prototypen der Reaktionsbereitschaft des Markorgans auf bekannte Erkrankungen. Als solche kommen nach unseren Beobachtungen in Betracht: Leberzirrhose, Glomerulonephritis, Pankreatitis, schwerwiegende Infektionen (z.B. Pyelonephritis, TBC, Endokarditis, Pneumonie) und extramedulläre Neoplasien (z.B. Karzinome, Lymphome, M. Hodgkin). Andererseits ist vor allem bei Betonung entzündlicher Veränderungen des Gefäßbindegewebes und bei Auftreten von LZI zu bedenken, daß es sich bei diesen Myelitisformen um das morphologische Korrelat einer Mitbeteiligung des Knochenmarks bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis (47% der Fälle mit gemischtzelliger Myelitis) handeln kann, worauf als Erster BURKHARDT (37,38,41) hingewiesen hat.

Bemerkenswert erscheint, daß 4 Fälle (13%) der zahlenmäßig kleineren Mastozytosegruppe, die mit plasmazelliger und lymphozytärer Infiltration und geringer Markhypoplasie einhergingen und zunächst nicht zugeordnet werden konnten, im weiteren Verlauf in ein aplastisches Syndrom mündeten. Diese Beobachtung stimmt mit Angaben von ROHR (160) überein, der bei Markkreizzuständen mit peripherer Zytopenie und erhöhtem Mastzellgehalt einen besonders langwierigen und chronischen Verlauf feststellte. Auch das früher von unserer Arbeitsgruppe (158) und anderen Autoren festgestellte vermehrte Auftreten von Mastzellen im Zusammenhang mit Markhypoplasie bei chronischer Niereninsuffizienz (83,84) spricht für einen möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Mastozytose, Verarmung an kapillären Sinus und Markhypoplasie (s. Kap. H, Abb. 5, S.71).

EXSUDATIV-NEKROTISIERENDE und -ATROPHIERENDE MARKREAKTION: Im Formenkreis der exsudativen Markreaktion fand

sich der höchste Anteil an idiopathischen Krankheitsbildern: für 39 Fälle (71%) von atrophierender und 11 Fälle (35%) von nekrotisierender Myelitis ließ sich zunächst keine klinische Ursache finden. Von ersteren resultierten 37 (95%), von letzteren 9 (82%) der Fälle in einem aplastischen Syndrom, davon lag viermal die konstitutionelle Form einer Fanconi-Anämie vor (atrophierende Form). Zweimal mußte die atrophierende Markreaktion retrospektiv als Präleukämie im Sinne einer hypoplastischen Panmyelopathie angesehen werden.

FIBROSIERENDE MARKREAKTION: In dieser Gruppe fand sich in 28 Fällen (35%) zunächst keine Ursache. 5 dieser Patienten verstarben im weiteren Verlauf an einem Blastenschub, diese seltenen Fälle waren anhand ihres klinischen Verlaufs und vorangegangener Verlaufsbiopsien, die einen zunehmenden Blastenanteil zeigten als Ausdruck einer akuten Myelosklerose zu interpretieren. Die Klinik entspricht den in der Literatur beschriebenen Fällen (140), die sich neben finalem Blastenschub durch nur mäßige Splenomegalie, Panzytopenie, punctio sicca und kurzen Krankheitsverlauf bis zu wenig mehr als 6 Monaten auszeichnet (s. Tab.55). Die restlichen 23 Fälle dieser Gruppe der idiopathischen fibrosierenden Myelitis zeigten meistens klinische Zeichen der Panmyelopathie, ohne daß sich im weiteren Beobachtungszeitraum eine akute Leukämie entwickelte. Für atypische Verlaufsformen aus dem Formenkreis myeloproliferativer Störungen hatte sich in diesen Fällen kein Anhalt ergeben, möglicherweise handelt es sich um das morphologische Äquivalent eines immunologisch bedingten Knochenmarkversagens.

Zusammenfassend haben die vorgelegten Ergebnisse zur Beurteilung des klinisch-diagnostischen Werts der biopatischen Diagnose "Markreaktion" bzw. "Myelitis" folgendes beigetragen: die histobiopatische Untersuchung liefert über das Ergebnis der Markaspiration hinaus eine zuverlässige Ausschußdiagnose gegenüber malignen Prozessen und eine sichere Differentialdiagnose der Ursache einer erfolglosen Markaspiration: Markfibrose,

Markatrophie oder Markersatz durch Knochen- oder Bindegewebsprozesse.

Auch die gemischtzellig-hyperergische und die granulomatöse Markreaktion, bei der in der Regel durch Markaspiration zellreiche Ausstriche erzielt werden, sind nur auf Grund des histologischen Befundes als solche mit genügender Sicherheit zu erkennen. Das liegt zum einen daran, daß das Fett-Zellmarkverhältnis, die Stromastruktur und das Gefäßsystem nur im Schnittpräparat dargestellt sind; zum anderen, daß die zelligen Elemente der Entzündung, insbesondere Makrophagen, Gewebsmastzellen und Lymphozyten, im Ausstrich nicht immer in ihrem tatsächlichen Mengenverhältnis zu den übrigen Markzellen erscheinen. Darüberhinaus sind Ansammlungen von Entzündungszellen an bestimmten Markstrukturen, die bei der Beurteilung einer Myelitis ausschlaggebend sein können, in Ausstrichen nicht erkennbar.

In einer großen Zahl von Fällen mit Verdachtsdiagnosen wie Vaskulitis, Hypersensitivitätsangiitis, visceralem Rheumatismus, Sarkoidose, bei Auftreten unklarer Allgemeinsymptome, BKS-Erhöhung und Blutzytopenie ist daher die bioptische Feststellung einer Myelitis eine notwendige Ergänzung zur hämatologisch-zytologischen und klinischen Beurteilung. Nicht immer ist die Diagnose einer "Myelitis" unmittelbar in ein klinisches Krankheitsbild einzuordnen. Die vorgelegten Ergebnisse haben gezeigt, daß auch schwere Markveränderungen klinisch-hämatologisch verborgen bleiben können. Noch mehr gilt das für gering ausgeprägte Veränderungen, die sich aus Elementen zusammensetzen, die in den hier herausgestellten Formen der granulomatösen, der exsudativ-nekrotisierenden, der exsudativ-atrophierenden, der fibrosierenden und der gemischtzellig-hyperergischen Myelitis vorkommen. Übereinstimmend mit ROHR (160), CAZAL (63), DUHAMEL (80) und RYWLIN (169) schließen wir aus, daß sie doch häufig schwere hämatologische Folgen nach sich ziehen: so resultierten Panmyelopathien in 50% der Fälle mit exsudativer, in 29% mit fibrosierender und in 2% mit gemischtzelliger Markreaktion. Daher ist der bioptische Nach-

weis von Entzündungszeichen im Knochenmark jedenfalls Anlaß, nach exogenen oder endogenen Ursachen zu suchen, den Kranken hämatologisch zu überwachen und beim Verdacht fortschreitender Veränderungen einer Kontrollbiopsie zu unterziehen.

3. Die prognostische Aussagefähigkeit entzündlicher Markreaktionen

Retrospektive Untersuchungen zur Prognose entzündlicher Markveränderungen liegen bislang nicht vor. Dagegen sind sowohl klinische als auch histologische Parameter bei Aplastischer Anämie (90,97,141,190,191) und bei Myelofibrosen (21) auf ihre prognostische Wertigkeit hin untersucht. Bei der Zusammenfassung prognostisch aussagekräftiger klinischer und histologischer Parameter mußte die Heterogenität zugrundeliegender klinischer Entitäten berücksichtigt werden. Deshalb wurde die zahlenmäßig umfangreichste Gruppe, die gemischtzellig-hyperergische Markreaktion von einer systematischen Erfassung der Überlebenszeit von vornherein ausgeschlossen; die retrospektive Analyse hatte gezeigt, daß die Fälle dieser Gruppe mit Ausnahme jener 4, die in einer Markaplasie endeten, überwiegend (98%) auf klinisch völlig unterschiedliche extramedulläre Erkrankungen zurückzuführen waren und damit "Markreaktionen" ohne selbständigen krankheitsprägenden Einfluß darstellten. Die 4 anderen Gruppen unterschieden sich in diesem Punkt durch ihren beträchtlichen Anteil an "idiopathischen", klinisch unaufgeklärten Krankheitsbildern bei eindeutig pathologischem Markbefund. Die Prognose war signifikant verschieden in den Gruppen der granulomatösen, der exsudativen (atrophierende und nekrotisierende Form) und der fibrosierenden Myelitis mit Verschlechterung in der genannten Reihenfolge (s. Abb.31).

Als Parameter von prognostischer Relevanz erwiesen sich bei der granulomatösen Myelitis Granulomlokalisierung und Granulomvorkommen. Konfluierende Granulome waren

wie multiple Granulome mit mehreren Markstrukturen (Endost, Gefäße und Parenchym - sogenanntes "Mischbild") benachbart, ihr Auftreten war mit schlechterer Prognose behaftet als das Vorkommen solitärer Granulome. Ein signifikanter Einfluß der verschiedenen Granulomtypen oder der Randreaktionen auf die Überlebenszeit war nicht nachzuweisen.

Zur Prognose exsudativer Markreaktionen mit im klinischen Verlauf nachgewiesenem häufigen Übergang in eine aplastische Anämie (50%) sind folgende Vergleiche bezüglich der prognostischen Wertigkeit histologischer und klinischer Parameter anzustellen: klinische Parameter haben sich bisher als wenig zuverlässig bei der prognostischen Abschätzung bei aplastischer Anämie herausgestellt (190). Prognostisch bedeutsame klinische Variable zeigt lediglich die exsudativ-nekrotisierende Reaktionsform (Hb-Wert und Symptomendauer).

Auf das Vorkommen entzündlicher Veränderungen bei aplastischer Anämie hat insbesondere TE VELDE und HAAK (97, 190, 191) hingewiesen, die im Ausbreitungsmodus der entzündlichen Infiltrate in der nach BURKHARDT (34, 40) aufbereiteten Beckenkammbiopsie einen Parameter von prognostischem Wert erkennen. Sie unterschieden drei Schweregrade entzündlicher Veränderungen, wobei sich mit räumlicher Zunahme der entzündlichen Infiltration die Prognose verschlechtert.

Der Anteil an hämatopoietischem Restparenchym ist nach allgemeiner Auffassung nicht mit der Prognose korreliert (139), kann aber als Anhalt für Markreserven dienen. Übereinstimmend stellte der morphometrisch bestimmte Oberflächenanteil an Zellmark in dieser Studie einen nur tendenziellen, statistisch nicht zu sichernden prognostischen Faktor dar.

Unsere Resultate (s. Kap. E) ergänzen diese Ergebnisse wie folgt: mit höherem Anteil an interstitiellem Ödem und Plasmazellen verschlechtert sich die Prognose bei der nekrotisierenden Form, sie verbessert sich jedoch mit höherem Anteil an Gewebsmastzellen. Beim atrophierenden Typ der exsudativen Markreaktion findet sich eine

Verschlechterung der Prognose bei vermehrtem Auftreten von Lymphozyten; zunehmende Plasmazytose, aber auch Mastozytose sind bei dieser Reaktionsform ebenfalls mit schlechterer Prognose verknüpft. Die Bedeutung des Oberflächenanteils an "entzündlichem Infiltrat" bei atrophischen Markprozessen wird durch unsere semi-quantitativen Ergebnisse für die einzelnen Entzündungszellen und für den morphometrisch ermittelten interstitiellen Ödemanteil relativiert. Bemerkenswert erscheint, daß die qualitative Zusammensetzung der entzündlichen Infiltration von Bedeutung ist: bei nekrotisierenden, akut-entzündlichen Prozessen zeigt das Erscheinen der Gewebsmastzellen möglicherweise den Übergang in eine chronische Phase des Entzündungsablaufs an, bei chronisch-atrophierenden Entzündungen sind sie jedoch mit verschlechterter Prognose korreliert. Ein vermehrter Gehalt des Marks der Lymphozyten ist schon früher als prognostischer Indikator angesehen worden (90,141). Dies war nach unseren Untersuchungen für die exsudativ-atrophierende Form der Myelitis zu sichern.

Von den klinischen Variablen erwiesen sich bei fibrosieren-der Myelitis in prognostischer Hinsicht der Hb-Wert und die Thrombozytenzahl in Übereinstimmung mit anderen Autoren (21,145) als aussagekräftige Parameter. Im Gegensatz dazu war für Fälle mit Splenomegalie keine Verschlechterung der Prognose zu vereinbaren. Mit einer medianen Überlebenszeit von insgesamt 11 Monaten hatte sie die schlechteste Prognose, im Vergleich dazu betrug die mediane Überlebenszeit des Myelofibrosesyndroms bei Myeloproliferation 45 Monate (21). Entsprechend den "sekundären" Formen des Myelofibrosesyndroms im Gefolge myeloproliferativer Störungen trat eine tendentielle Verbesserung der Prognose mit dem Auftreten primitiver Geflechtknochenneubildung ein. Das teilweise stark vermehrte Hämosiderinvorkommen war überwiegend als Folge einer hohen Transfusionsfrequenz bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf mit entsprechend verkürzter Lebenserwartung zu interpretieren.

G. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war es, entzündliche Knochenmarkveränderungen mit den Mitteln der Beckenkammbiopsie zu erfassen, ihre strukturelle und klinische Pathogenese zu analysieren und dem Kliniker Anhaltspunkte über die diagnostische und prognostische Bedeutung des Biopsiebefundes "Myelitis" zu vermitteln.

Material und Methoden:

Aus ca. 25.000 Biopsien aus dem menschlichen Beckenkamm wurden 615 Biopsien von 520 Kranken untersucht. Dazu dienten ausschließlich Fälle mit charakteristischen entzündlichen Veränderungen. Die histologische Aufarbeitung des Materials erfolgte anhand von Semidünnschnittpräparaten nach Methacrylat-Einbettung, die statistische Auswertung mittels Datensichtstation und variablen, für medizinisch-statistische Zwecke entwickelten BMDP-Programmen.

Ergebnisse:

Von quantitativen und qualitativen reaktiven Markveränderungen sowie teilspezifischen Strukturveränderungen lassen sich folgende komplexe entzündliche Reaktionsformen des Knochenmarks abgrenzen: die granulomatöse Markreaktion, verschiedene Konstellationen einer gemischtzelligen Markreaktion, der Formenkreis der exsudativen Markreaktion - einzuteilen in nekrotisierende, atrophierende und ödemreich-atrophierende (Gallertmark) Bilder - und die fibrosierende Markreaktion. Durch biopsische Verlaufsbeobachtungen kann für diese 4 Formen entzündlicher Strukturveränderungen jeweils eine bevorzugte Entwicklungstendenz nachgewiesen werden: nekrotisierende Veränderungen münden in die Markatrophie, gemischtzellige in die Markfibrose. Markfibrosen und Markatrophie sind die Endstadien entzündlicher Knochenmarksprozesse, die sich auch histologisch durch ihre Schwere auszeichnen und die sowohl akut als auch, häufiger, chronisch verlaufen.

Die häufigsten Ursachen der in dieser Untersuchung unter-

schiedenen Formen entzündlicher Markreaktionen waren:

Granulomatöse Myelitis:

Unklarer Granulombefund (40%), M. Hodgkin (15%), Sarkoidose (14%), TBC (12%), andere Infektionserkrankungen (8%).

Gemischtzellig-hyperergische Myelitis:

"Kollagenosen" (33%), TBC und andere Infektionserkrankungen (16%), Sarkoidose (12%), toxisch-allergischer Markschaden mit Agranulozytose (9%), extramedulläre Malignome (6%).

Exsudativ-nekrotisierende Myelitis:

Toxisch-allergischer Markschaden mit Agranulozytose (32%), aplastische Anämie (29%), "Kollagenosen" (19%).

Exsudativ-atrophierende Myelitis:

Aplastische Anämie (60%), toxisch-allergischer Markschaden mit Agranulozytose (15%), Fanconi-Anämie (7%).

Fibrosierende Myelitis:

Entzündliche Myelofibrosen unklarer Ätiologie (23%), atypische Verlaufsform eines OMS-/MF-Syndroms (18%), Infektionserkrankungen (11%), toxisch-allergischer Markschaden (10%), Z.n. Chemotherapie maligner Grunderkrankungen (8%), akute Myelosklerose (6%).

In prognostischer Hinsicht unterscheidet sich die gemischtzellig-hyperergische Markreaktion nicht von der granulomatösen Reaktionsform. Exsudative und in noch größerem Ausmaß fibrosierende Markreaktionen sind entsprechend dem beschriebenen Zustandsbild der Patienten mit einer signifikant schlechteren Prognose behaftet.

Die bioptische Diagnose einer Myelitis verdient somit in jedem Fall die Aufmerksamkeit des Klinikers. In asymptomatischen Fällen ist sie Anlaß zu weiterer Fallbeobachtung, eventuell zu ergänzender Diagnostik. Sie kommt als Ursache von diagnostisch unaufklärbaren Symptomen, wie Beschleunigung der Blutsenkung, Fieber, Leistungsminderung, oder refraktärer Blut-Zytopenie in Frage. Sie kann idiosynthetisch oder als Begleiterscheinung von exogenen und endogenen Störungen mit immunologischer Pathogenese auftreten und dabei den Rang einer prognostisch gravierenden Komplikation einnehmen.

H. Literaturverzeichnis

1. ACHENBACH, W.: Idiopathische Myelosklerosen als Typus der Knochenmarkinsuffizienz, Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 323-345 (1953)
2. ADAMSON, J.W.: Agnogenic Myeloid Metaplasia. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Ninth Edition. Editors: K.J. Isselbacher, R.D. Adams, E. Braunwald, R.G. Petersdorf, J.D. Witson, McGraw-Hill Book Company (1980)
3. ALFANO M.C., MILLER S.A., DUMMOND J.F.: Effect of ascorbic acid deficiency on the permeability and collagen biosynthesis of oral mucosal epithelium. Annals of the New York Academy of Sciences, 258, 253 (1975)
4. AMANO S., TANANA H.: Further observation of the plasma cell generation from the vascular adventitial cells through metamorphosis by ultrathin sections under electron microscope. Acta haemat. Jap. 19, 738 (1956)
5. ANDERSON R., JAMES D.G., PETERS P.M., et al: Local sarcoid-tissue reactions. Lancet 1, 1211-1213 (1962)
6. ANDERSON R.E., HISHINO T., YAMAMOTO T.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima. Ann. intern. Med. 60, 1-18 (1964)
7. ANDRÉ J., SCHWARTZ R., DAMESHEK W.: Tuberculosis and myelosclerosis with myeloid metaplasia. Report of three cases. J.A.M.A. 178, 1169-1174 (1961)
8. ANDREASEN A.P.: Myelofibrosis. Copenhagen, Muksgaard (1958)
9. APITZ K.: Zur Histogenese der Knochenveränderungen bei osteosklerotischer Anämie. Verh. Dtsch. Ges. Path. 31. Tagg., 486-494 (1938)
10. ARGANO S.A.P., TOBIN M.S., SPAIN D.M.: Experimental induction of myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 33, 851-858 (1969)
11. ARMSTRONG A.R., ANDERSON W., LEE J.H.: Sternal marrow aspiration in miliary tuberculosis. Can. Med. Assoc. 65, 468 (1951)
12. ASCHOFF L.: Allergie und Rheumatismus. Klin. Wschr. 13, 315 (1934)
13. ASKANAZY M.: Über die Lymphfollikel im menschlichen

- Knochenmark. Virch. Arch. Pathol. Anat. 220, 257 (1915)
14. ASKANAZY M.: Stromafunktionen. München, Med. Wschr. 70, 1107 (1923)
15. ASKANAZY M.: Knochenmark. In: Handb. spez. Path. Anat. u. Histolog., Bd I/2, S.775-1014. Springer Berlin (1927)
16. ATWOOD W.G., MILLER R.C.&NELSON C.T.: Sarcoidosis and the malignant lymphoreticular diseases. Archs. Derm. 94, 144 (1966)
17. AZAR H.Y.: Diffuse (nonmyelomatous) plasmacytosis with dysproteinemia. Am. J. Clin. Pathol. 50, 302 (1968)
18. BARTL R., BURKHARDT R., LENGSELD H., HUHN D.: Die Bedeutung der histologischen Knochenmarksbeurteilung bei M. Hodgkin. Klin. Wschr. 54, 1061-1975 (1976)
19. BARTL R., BURKHARDT R., JÄGER K., SCHLAG R.: Significance of bone marrow histobiopsy in systemic mastocytosis. Vortrag 17. Kongress d. Intern. Ges. f. Hämatologie, Paris (23.-29.07.1978)
20. BARTL R., MOSER W., BURKHARDT R., SANDEL P., KAMKE W., MÄHR G., ADELMANN B.C.: Diabetische Osteomyelopathie: Histobiopsische Befunde am Knochen und Knochenmark bei Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 56, 734 (1978)
21. BARTL R.: Strukturformen und Prognose hämatologischer Neoplasien - eine knochenmarkdiagnostische Studie. Habilitationsschrift, München (1980)
22. BARTL R., BURKHARDT R., FRISCH B., SCHLAG R.: Prognosis of bone marrow fibrosis in haematologie malignancies. In: Advances in Pathology (Vol.1), Levy E. (Ed.), Pergamon Press, Oxford-New York (1982)
23. BASTRUP-MADSEN P., JENSEN B.N.: Myelofibrosis with myeloid metaplasia and pancytopenia after thorotrast injection. Acta Med. Scand. 189, 355-358 (1971)
24. BEIL E., BURKHARDT R., PENNING W., BARTL R., KRONSEDER A., NEUMANN P.: Histologische Spätveränderungen von Knochenmark und Knochen nach fraktionierter Gamma-Bestrahlung bei Patientinnen mit Genitalkarzinom. Klin. Wschr. 54, 217-220 (1976)
25. BENVENISTI D.S., ULMAN J.E.: Eosinophilic leukemia: Report of five cases and review of the literature. Ann. Intern. Med. 71, 731 (1969)

26. BINSACK T.: Knochenmark und Karzinomkrankheit. Inaugural-dissertation, München (1979)
27. BLOCK M.: Significance of nonspecific changes in the marrow. *Bibl. Haematol.* 45, 50-54 (1978)
28. BMDP-79, Biomedical Computer Programs, P-Series. Editors: DIXON W.J., BROWN M.P. System, Program and Statistical Development: Engelman L. Frane J.W., Jennrich R.I; University of California Press, Berkeley-Los Angeles-London (1979)
29. BRESLOW N.: A generalized Krusual-Wallis test for comparing samples subject to unequal patterns fo censor-ship. *Biometrika* 57, 579 (1970)
30. BRINCKER H.: Epitheloid-cell granulomas in Hodgkin's disease. *Acta path. microbiol. Scand. A* 78, 19 (1970)
31. BRINCKER H.: Sarcoid reactions and sarcoidosis in Hodgkin's disease and other malignant lymphomata. *Br. J. Cancer* 26, 120-128 (1972)
32. BROWN C.H.: Bone marrow necrosis, a study of seventy cases. *John Hopkins Med. J.* 131 (3), 189-203 (1972)
33. BRUNNING R.D., MC KENNA R.W.: Bone marrow manifesta-tions of malignant lymphoma and lymphoma - like con-ditions. In: *Pathology Annual, Part I*, Sommers S.C., PP Rosen (Eds.). Appleton-Century-Crofts, New York (1979)
34. BURKHARDT R.: Die Myelotomie. Eine neue Methode zur routinemäßig kombinierten cytologisch-histologischen Knochenmarksbiopsie. *Blut* II, 267 (1956)
35. BURKHARDT R.: Clinico-histological aspects of immuno-hematology. *Proc. IX. Congr. Int. Soc. Hematol.* II, 605 (1960)
36. BURKHARDT R.: Plasmazellen und Histiocyten als Partner der menschlichen Immunreaktion. *X. Cong. Soc. Hematol.* (1964)
37. BURKHARDT R.: The bone marrow in systemic lupus ery-thematosus. *Sem. in Hematol.* 2, 29 (1965)
38. BURKHARDT R.: Die mesenchymale Knochenmarksreaktion bei hyperergischen Mesenchymkrankheiten. 1.-2. Mitteil-ung *Klin. Wschr.* 43, 1299 (1965) und 44, 1 (1966)
39. BURKHARDT R.: Technische Verbesserungen und Anwendungs-

- bereich der Histobiopsie von Knochenmark und Knochen.
Klin. Wschr. 44, 326 (1966)
40. BURKHARDT R.: Ein neues Verfahren zur histologischen Präparation von Biopsien aus Knochenmark und Knochen. Blut XIV, 30 (1966)
 41. BURKHARDT R.: Histomorphologische Untersuchungen über die Rolle des Knochenmarkes bei rheumatischen Krankheiten (Habil.Schrift) Z.f.d.ges.exper. Med. 145, 80 (1968)
 42. BURKHARDT R.: Farbatlas d. klinischen Histopathologie von KM und Knochen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1970)
 43. BURKHARDT R., DEMMLER K.: The Vascularization of the bone marrow in aplastic anaemia. 1. Meeting European Division Intern. Soc. Hematol., Mailand (1971)
 44. BURKHARDT R.: Haematopoiet. System und rheumat. Krankheiten. Referat auf dem 4. Intern. Rheuma Symposium Ischia (1971). In: Der Kassenarzt, 12, 105 (1972)
 45. BURKHARDT R., BEIL E.: KM-Schäden durch akute und chronische Strahlenwirkungen. XIV. Hamburger Symposium über Blutgerinnung (Votr. 1./2. Juni 73) Hbg. In: Strahlen-Blutgerinnung und Hämostase. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, S. 73 (1974)
 46. BURKHARDT R.: Die Histomorphologie der Knochenmarkinsuffizienz. Referat: Gemeinsame Tagung d. Dt. und Österr. Ges. f. Hämatologie, Feldkirch (1976)
 47. BURKHARDT R., BARTL R., BEIL E., DEMMLER K., KRONSEDER A.: Myelofibrosis - Syndrome not disease. Vortrag: 3 Meet. Europ. and African Div., Intern. Soc. of Hematology, London (1975)
 48. BURKHARDT R., BARTL R., BEIL E., DEMMLER K., HOFFMANN E., JURGAN V., KRONSEDER A., LANGEGER H., SAAR V., ULRICH M., WIEMANN H.: Myelofibrosis - osteomyelosclerosis syndrome. Review of literature and histomorphology. Referat: Dahlem Workshop on Myelofibrosis - Osteosclerosis Syndrome, Berlin 12.-16.11.74. In: Advances in the biosciences 16, Pergamon Press, Oxford - Braunschweig - Vieweg (1975)
 49. BURKHARDT R.: Unspezifische histologische Veränderungen des Knochenmarkes. Referat: Jahrestagung Österr. Ges.

- f. Hämatologie, Feldkirch (1976)
50. BURKHARDT R.: Knochenmarksveränderungen bei malignen Lymphomen. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammapathien. J.F. Lehmann Verlag, München (1976)
51. BURKHARDT R.: Myelofibrose und Osteomyelosklerose. Der praktische Arzt, 9, 1882 (1976)
52. BURKHARDT R. et al: Generalized reaction of bone marrow in neoplastic disorders. Bibl. Haematol. 45, 55-64 (1978)
53. BURKHARDT R. et al: Significance of nonspecific changes of the bone marrow tissues from the bioptic viewpoint. Bibl. Haematol. 45, 38-49 (1978)
54. BURKHARDT R., BARTL R., FRISCH B., HILL W., JÄGER K., MAHL G., ZETTL R.: The role of the vascular system in proliferative and aplastic bone marrow disorders. Vortrag, 17. Congress Intern. Soc. Haematology, Paris (1978)
55. BURKHARDT R.: Das KM als Reaktionsorgan bei chronischer Medikation. AMI (Arzneimittelinstitut): "Zur Problematik von chronischen Toxizitätsprüfungen". Hrg.: Schnieiders B., Grosdanoff P., 198-204. Dietrich Klimer Verlag (1980)
56. BURKHARDT R., FRISCH B., KETTNER G.: The clinical study of micro-metastatic cancer by bone biopsy. Bulletin du cancer, vol.67, no.3, 20 (1980)
57. BURKHARDT R.: Histobioptische Differentialdiagnose und Prognose der myeloproliferativen Störungen. Referat 26. Jahrestagung Dt. Ges. f. Hämatologie u. Onkologie, München (11.-14.10.1981)
58. BURKHARDT R., BARTL R., JÄGER K., EHRET W., SCHLAG R., DEMMLER K: Histobioptische Knochenmarksbeurteilung im Senium. In: Hämatologie im Alter. Hrg. Böhnkel J. Heinz R., Stacher A., Urban & Schwarzenberg, Wien-München-Baltimore (1982)
59. BURKHARDT R.: Bioptische Histologie der malignen Lymphome im Knochenmark. Verh. Dtsche. Ges. Path. 67, 522 (1983)
60. CARPENTER G., FLORY C.: Chronic nonleukemic myelosis. Arch. Intern. Med., 67, 489 (1941)
61. CARR J.: The macrophage: A review of ultrastructure and function. Academic Press London and New York (1973)

62. CASTRO-MALASPINA H., MAS, MOORE: Pathophysiological mechanisms operating in the development of myelofibrosis: role of megakaryocytes. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 24, 221-226 (1982)
63. CAZAL P.: Le syndrom d'irritation médullaire et son évolution vers l'aplasie. *Le Sang*, 19, 527 (1948)
64. CENTEA A., GHERMAN G., SIMU G., BORMUZ F.: Sarcoidose ou reaction sarcoide associée à une lymphogranulomatose maligne? *Poumon et le Coeur* 28, 189 (1972)
65. CHAPMAN E.M.: Osteosklerotic anemia. *Amer. J. Med. Sci.* 185, 171 (1933)
66. CHATTERJEE S.N.: A fresh look at bone marrow changes in Kala-azar. *Indian J. Pathol., Microbiol.* 21, 157-164 (1978)
67. CHOMETTE G., MATHÉ G., VRIEN M., VAN BENNUM D.: La maladie secondaire à la greffe de moelle osseuse allogénique chez l'homme. Aspects histopathologiques. *Sem. Hôp. Paris*, 47, 1828 (1971)
68. CHONÉ B.: Pathophysiologische Auswirkungen am Knochenmark bei außergewöhnlicher lokaler Strahlenbelastung. In: *Ärztl. Maßnahmen bei außergewöhnlicher Strahlenbelastung*. Herg. Fließner T.M., Hauger W., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
69. CLARK H., MUIRHEAD E.E.: Plasmacytosis of bone marrow. *Arch. Intern. Med.* 94, 425 (1955)
70. COHRS V., HAUSWALDT C.H., HUNSTEIN W.: Die medikamentöse Beeinflussung experimenteller KM-Fibrosen nach wiederholter Fremdeiweiß-Applikation durch Antiphlogistica und Prednisolonacetat. *Blut*, Bd. 19, 394-404 (1969)
71. CORNBLEET P.J., MOIR R.C., WOLF P.L.: A histochemical study of bone marrow hypoplasia in anorexia nervosa. *Virch. Arch. A. Path. Anat. and Histol.* 374, 239 (1977)
72. CUCIN R.L., COLEMAN M., ECKARDT J.J., SILVER R.T.: The diagnosis of miliary tuberculosis: utility of peripheral blood abnormalities, bone marrow and liver needle biopsy. *J. chron. Dis.* Vol. 26, pp 355-361 Pergamon Press, Oxford - New York (1973)
73. DAMESHEK W., GUNZ F.: Leukemia and the "myeloproliferative" disorders. In: *Leukemia*, eds. Dameshek W., Gunz

- F., 262-297. New York, Grune and Stratton (1958)
74. DANNENBERG A.M., ANDO M., ROJAS-ESPINOZA O., SHIMA K., TSUDA T.: Macrophage activation in tuberculous lesions. In: Activation of macrophages. Eds. Wagner W.H., Hahn H., Evans R.. *Experta medica*, Amsterdam (1974)
75. DELSOL G., PELLEGRIN M., FAMILIADES J., AVVERGNANT J.C.: Bone marrow lesions in Q-fever. *Blood*, vol.2, 403, 637-638 (1978)
76. DEMMLER K.: Das Gefäßsystem des Knochenmarkes. Unterscheidung über die vaskuläre Komponente von Osteo- und Myelopathien. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1976)
77. DEMMLER K.: Mikrozirkulationsstörung und Insuffizienz des Knochenmarkes. 17. Kongr. d. Dtsch. Ges. f. Hämatologie Wien (1974)
78. DEMMLER K., BURKHARDT R.: Relations between fatty tissue, cancellous bone and vascular pattern of the iliac bone in aplastic anaemia. *Bibl. haemat.* 45, 109-117 (1978)
79. DIEBOLD J.: Intérêt de la biopsie medullaire en carcinologie; à propos de 65 observations. *Z. Krebsf.* 78, 282-289 (1972)
80. DUHAMEL G.: *Histopathologie clinique de la moelle osseuse*. Masson et Cie, Paris (1974)
81. ELLIS L., JENSEN W., WESTERMAN M.: Needle biopsy of bone and bone marrow. *Arch. Int. Med.* 114, 213 (1964)
82. ELLIS L.D., LEE R.E.: Histopathologic and clinical findings in Hodgkin's disease of the bone marrow. *Intern. Soc. Haematology, European and African Div., Third meeting, London, Abstracts* (1975)
83. ELLIS H.A., PEART K.M., PIERIDES A.M.: Effect of renal transplantation on marrow mast cell hyperplasia of chronic renal failure. *J. Clin. Pathol.* 30, 960-965 (1977)
84. ELLIS H.A., PEART K.M.: Iliac bone marrow mast cells in relation to the renal osteodystrophy of patients treated by haemodialysis. *J. Clin. Pathol.* 29, 502-516 (1976)
85. ELLMANN L.: Bone marrow biopsy in the evaluation of lymphoma, carcinoma and granulomatous disorders. *Amer. J. Med.* vol. 60, Nr. 1, 1-7 (1976)

86. FADEM R.S.: Tissue mast cells in human bone marrow. Blood 6, 614 (1951)
87. FADEM R.S., MC BURNIE J.E.: Plasmacytosis in diseases other than the primary plasmacytic diseases: A report of six cases. Blood 5, 191 (1950)
88. FITCHEN J.H., CLINE M.J.: Recent developments in understanding the pathogenesis of aplastic anemia. Amer. J. Hemat. 5. 365-372 (1978)
89. FRESEN O.: On Osteomyelosclerosis. Acta path. jap. 11, 87 (1961)
90. FRISCH B., LEWIS S.M.: The bone marrow in aplastic anaemia: Diagnostic and prognostic features. Jour. Clin. Path. 27, 231 (1974)
91. VAN FURTH R.: Origin and kinetics of monocytes and macrophages. Semin. Haematol. 7, 125 (1970)
92. GEDIGK P.: Entzündung. In: Eder M., Gedigk P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 105-137 (1974)
93. GEILER G., STRAUCH G.: Knochenveränderungen bei experimentellem Vitamin-C-Mangel. Med. Bild-Dienst Roche, 1, 21 (1963)
94. GEORGII A., VYKOUPIK K.F.: Unspecific mesenchymal reaction in bone marrow in patients with Hodgkin's disease. In: Diagnosis and therapy of malignant lymphoma. Editor Musshof K., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 39-43 (1970)
95. GEORGII A., VYKOUPIK K.F.: Histologisch-biopsische Klassifizierungen myeloproliferativer Erkrankungen. In: Erkrankungen der Myelopoiese - Leukämien, myeloproliferatives Syndrom, Polyzythämie, 47-58, Herausg. Stacher A., Häcker P., Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1976)
96. GIERSTER P.: Der Beitrag der Knochenbiopsie zur Diagnose, Prognose und Therapie der Myelomkrankheit. Inaug.diss., München (1981)
97. HAAK H.L., GOSCHINK H.M., KLEIVERDA J.K., TE VELDE U.: Aplastic anemia in adults. Further evidence for a pathogenetic role of the inflammatory infiltrate in

- the bone marrow of some of the patients. Brit. J. Haemat. 37, 651 (1977)
98. HAMILTON P.K.: The bone marrow in brucellosis. Am. J. Clin. Pathol. 24, 580 (1954)
99. HASHIMOTO M., HIGUCHI M., SAITO T.: Lymph nodules in human bone marrow. Acta pathol. Jap., vol. 7, No. 1, 33-52 (1957)
100. HAUG H.: Die Teffermethode, ein Verfahren zur quantitativen Analyse im histologischen Schnitt. Z. Anat. Entw. 118, 302 (1955)
101. HAUSWALDT C.H., HUNSTEIN W., UHL N., GERING D.: Histologische Knochenmarkbefunde bei Polycythämia vera vor und nach ^{32}P -Therapie. Dtsch. Arch. klin. Med. 213, 219 (1967)
102. HEILE E.W., JENSEN W.N., WESTERMAN M.P.: Diagnostic usefulness of marrow biopsy in disseminated tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 91, 701-710 (1965)
103. HEIMPEL H.: Die Panmyelopathie und andere Formen der Pancytopenie. In: Handbuch d. Inneren Medizin, Bd. II/4, 5. Auflage, Springer (1971)
104. HEIMPEL H., GORDON-SMITH E.C., HEIT W., KUBANEK B.: Aplastic anemia. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1979)
105. HEIMPEL H., SPECK B.: Panmyelopathie: Ein Krankheitsbild mit heterogener Pathogenese. Internist 21, 360-361 (1980)
106. HENNIG A.: Bestimmung der Oberfläche beliebig geformter Körper. Mikroskopie 11, 1 (1956)
107. HENNIG A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie. Zeiss-Werkzeitschrift 30, 3 (1958)
108. HILL K.: Formen, Entstehung und Ursachen der KM-Fibrosierung (Myelofibrose). Habil.schrift, Mainz (1971)
109. HILL W., BARTL R., BURKHARDT R.: Das Vorkommen von "Epithelöidzelliger Lymphogranulomatose" im Knochenmark. Verh. Dtsch. Ges. Path. 67, 578-581 (1983)
110. HORT W.: Zum Krankheitsbild der vernarbenden Knochenmarkentzündung (interstitielle Myelitis "Rohr" mit Myelofibrose). Schweiz. med. Wschr. 96, 1223-1225 (1966)

111. HUNSTEIN W., HAUSWALDT C.H., HÜNNECKE H.: Tierexperimentelle Erzeugung sklerosierender Markfibrosen nach Injektion heterologer Antikörper beim Kaninchen. Klin. Wschr. 45, 679 (1967)
112. HYUN B.H., KWA D., GABALDON H., ASHTON J.K.: Reactive plasmacytic lesions of the bone marrow. A.J.C.P., Vol. 65, 927-928 (1976)
113. INTEGRATIONS- und Korngrößenplatten für Revolverokular und Projektionsscheiben. Bestimmung von Längen, Oberflächen und Volumina. Zeiss Werkzeitschr. G 41 -260-d
114. JACOBSON R.J., SALO A., FIALKOW P.J.: Agnogenic myeloid metaplasia: A clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood, vol. 51, 2, 189-194 (1978)
115. JAMSHIDI K., SWAIM W.R.: Bone marrow biopsy with unaltered architecture - a new biopsy device. J. Lab. Clin. Med. 77, 335-342 (1971)
116. JANDL H.: Erythropoietic disorders. Medicine, 43, 615-616 (1964)
117. JOHNSTONE J.M.: The appearance and significance of tissue mast cells in human bone marrow. J. Clin. Path. 7, 275 (1954)
118. KABELITZ H.J.: Die Zytologie der Defensivreaktionen im menschlichen Knochenmark. Medizin, Theorie und Klinik in Einzeldarstellungen. A. Hühig, Heidelberg, Bd. 8 (1958)
119. KADIN M.E., DONALDSON S.S., DORFMAN R.F.: Isolated granuloma in Hodgkin's disease. N. Engl. J. Med. 283, 859-861 (1979)
120. KAHANE: Le Sang. H 9. (1933)
121. KANSU E., ERSLEV A.J.: Aplastic anaemia with "hot pockets". Scand. J. Haematol. 17, 326-334 (1976)
122. KASS L., VOTAV M.L.: Eosinophilia and plasmocytosis of the bone marrow in Hodgkin's disease. Amer. J. Clin. Pathol., vol. 64, No. 2, 248-250 (1975)
123. KINNEY T.R., KOCH P.A., GOTTLIEB R.P., DONALDSON M.H.: Bone marrow necrosis in children. Clinical pediatrics 16, 6, 565-568 (1977)

124. KISSEL P., DUREUX J.B., RAUBER G., BEUREY J., PETERS A. & ANTHOINE D.: Réticulose maligne et sarcoidose. Ann. Méd., Nancy 1, 167 (1962)
125. KLEIN H., BLOCK M.: Bone marrow plasmocytosis: A review of sixty cases. Blood 8, 1034 (1953)
126. KNOBLAUCH A. et al.: Pathogenesis of bone marrow necrosis in a patient with cancer. Schweiz. med. Wschr. 109, 158-163 (1979)
127. KNOSPE W.H., CROSBY W.H.: Aplastic anemia, a disorder of the bone marrow microcirculation rather than stem cell failure. Lancet 1, 20 (1971)
128. KNOSPE W.H.: Hematopoietic microenvironment: Role of sinusoidal microcirculation and other stromal elements. In: Aplastic Anemia. Ed. Japan Medical Research Foundation. 95-107 (1978)
129. KRAUSE J.R.: Bone marrow biopsy. Churchill Livingstone, New York (1981)
130. KUBANEK B., HEIMPEL H., PAAR G., SCHOENGEN A.: Hämatologische Veränderungen bei Anorexia nervosa. Blut 35, 115 (1977)
131. LEDER L.D.: The origin of blood monocytes and macrophages. A review. Blut 16, 86 (1967)
132. LENGSELD H.: Histologische Knochenmarksveränderungen bei Lymphogranulomatose und ihre klinische Bedeutung. Inaug. Diss., München (1978)
133. LENNERT K.: Zur Praxis der pathologisch-anatomischen Knochenmarksuntersuchung. Frankf., Z. Path., 63, 267-299 (1952)
134. LENNERT K.: Tuberkuloide (sarcoidartige) Reaktion bei Carcinomen. In: Uehlinger E. (Hrsg.): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. I/3, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 308 (1961)
135. LENNERT K.: Akute Osteomyelosklerose. Verh. dtsch. Ges. Hämat., Tübingen (1964)
136. LENNERT K.: Blut und blutbildende Organe. In: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. Herg.: Eder M. u. Gedigk P., Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

137. LENNERT K., MOHRI N.: Histopathology and Diagnosis of Non-Hodgkin's Lymphomas. In: Lennert K.: Malignant Lymphomas. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie I/3B. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1978)
138. LEONHARDT B.J., ISRAELS M.C.G., WILKINSON J.F.: Myelosclerosis. A clinicopathological study. Quart. J. Med. 26, 131-147 (1957)
139. LEWIS M.S.: Aplastic anaemia. Blood and its disorders (ed. by Hardisty R.M., Weatherall D.J.) p. 1113, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1974)
140. LEWIS M.S., SZUR L.: Malignant myelosclerosis. Brit. Med. J. 11, 4721 (1963)
141. LI F.P., ALTER B.P., NATHAN D.G.: The mortality of acquired aplastic anemia in children. Blood, 40, 153 (1972)
142. LINSMAN J.F., MC MURRAY C.A.: Fluoride osteosclerosis from drinking water. Radiology 40, 474-483 (1943)
143. LUBIN J., ROZEN S., RYWLIN A.M.: Malignant myelosclerosis. Arch. Intern. Med. 136, 141-145 (1976)
144. MALLORY T.B., GALL E.A., BRICKLEY W.J.: Chronic exposure to benzene (Benzol). III. The pathologic results. J. Industr. Hyg. Tox. 21, 355-393 (1939)
145. MANOHARAN A., SMART R.C., PITNEY W.R.: Prognostic factors in myelofibrosis. Pathology 14, 455-461 (1982)
146. MANTEL N.: Evaluation of survival data and two new rank or statistics arising in its consideration. Cancer Chemotherapy Reports, vol. 50, 3, 163-170 (1966)
147. MARTIN H.: Tierexperimentelle Myelofibrosen und Hyperostosen im Vergleich zur Osteomyelosklerose des Menschen. Zb. allg. Pathl., Bd. 116, 244-256 (1972)
148. MARTLAND H.S.: The occurrence of malignancy in radioactive persons. A general review of data gathered in the study of the radium dial painters, with special reference to the occurrence of osteogenic sarcoma and the inter-relationship of certain blood diseases. Am. J. Cancer 15, 2435-2516 (1931)
149. METCHNIKOFF E.: Lectures on the comparative pathology of inflammation. 1892, Dover-New York (1968)

150. METTIER S.R., RUSK G.Y.: Fibrosis of the bone marrow (myelofibrosis associated with a leukemoid blood picture). *Am. J. Path.* 13, 377-388 (1936)
151. MOSER W.: Diabetische Osteomyelopathie. Inaug. Diss., München (1982)
152. OLAH A.J.: Histomorphometrie des Knochens (Referat). *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 58, 104 (1974)
153. PAPAGEORGIOU A.: Die Knochenveränderungen der Myelofibrosen und Osteomyelofibrosen. *Acta haematol. Basel* 28, 201-221 (1962)
154. PEACE G.L.: Granulomatous lesions in bone marrow. *Blood* 11, 720-735 (1956)
155. PEACE R.J.: Myelonecrosis. A mesenchymal reaction to injury. *Amer. J. Path.* 29, 1029 (1953)
156. PEARSON H.A.: Marrow hypoplasia in anorexia nervosa. *The Journal of Pediatrics* 71, 211 (1967)
157. RAWSON R., PARKER F.J., JACKSON H.D.: Industrial solvents as possible etiologic agents in myeloid metaplasia. *Science* 93, 541 (1941)
158. REITER W.: Das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark. Inaug. Diss., München (1973)
159. RILEY J.F.: The mast cells. Edinburgh-London: E. und D. Livingstone Ltd. (1959)
160. ROHR K.: Das menschliche Knochenmark. G. Thieme, Stuttgart, 1. Aufl. (1940)
161. ROHR K.: Inflammation interstitielle chronique de la moelle. *Le Sang.* 19, 521 (1948)
162. ROHR K.: Reaktive Retikulosen des Knochenmarks. *Acta haemat.*, Basel, 7, 321 (1952)
163. ROHR K.: Der Formenkreis des Myelofibrosesyndroms. *Acta haemat.* 20, 63 (1958)
164. ROTHWELL D.J.: Bone marrow granulomas and infectious mononucleosis. *Arch. Pathol.* vol. 99, 508-509 (1975)
165. ROTTER W., BÜNGLER W.: Blut und blutbildende Organe. In: *Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie*. Herausg. Kaufmann E., Bd. I/1 (11 u. 12. Aufl. Herausg. Staemmler M.), 469-498, Walter de Gruyter u. Co., Berlin (1955)

166. RYWLIN A.M., HOFFMAN E., ORTEGA R.: Eosinophilic fibro-histiocytic lesion of bone marrow: a distinctive new morphologic finding, probably related to drug hypersensitivity. *Blood*, 40, 464 (1972)
167. RYWLIN A.M., ORTEGA R.S.: Lipid granulomas of the bone marrow. *Am. J. clin. Pathol.* 57, 457 (1972)
168. RYWLIN A.M., ORTEGA R.S., DOMINGUEZ C.J.: Lymphoid nodules of bone marrow. Normal and abnormal. *Blood* 43, 389 (1974)
169. RYWLIN A.M.: Histopathology of the bone marrow. Little, Brown and Company, Boston (1976)
170. SAMSON J.P., HUSTAERT L.E., MOLEMAAR J., NIEWEG H.O.: Fine structure of the bone marrow sinusoidal wall in idiopathic and drug-induced panmyelopathie. *Acta Haemat.* 48, 218-226 (1972)
171. SCHER C.D., SHEPARD R.C., ANTONIADES H.N., STILES C.D.: Platelet-derived growth factor and the regulation of the mammalian fibroblast cell cycle. *Biochem. Biophys. Acta* 560, 217-241 (1979)
172. SCHNEIDER H.M., SCHÄFER R., HILL K.: Häufigkeit und Wertung der epitheloidzelligen Granulome in der Milz bei Morbus Hodgkin. *Klin. Wschr.* 55, 231-237 (1977)
173. SILVER R.T.: Morphology of the blood and marrow in clinical practice. New York, Grune and Stratton 125 (1970)
174. SILVER B.J., ZUCKERMAN U.S.: Aplastic anemia. Recent advances in pathogenesis and treatment. *Medical clinics of North America*, 64, 4 (1980)
175. SILVERSTEIN M.N.: Agnogenic myeloid metaplasia. Acton., Mass., Publishing Sciences Group (1975)
176. VAN SLYCK E.J., WEISS L., DULLY M.: Chromosomal evidence for the secondary role of fibroblastic proliferation in acute myelofibrosis. *Blood* 36, 729-735 (1970)
177. SPECK B.: Panmyelopathie: Stammzell- oder Autoimmunerkrankung? Argumente für eine Autoimmunerkrankung. *Internist* 21, 357-359 (1980)
178. STODTMEISTER R., BECKER H., CRONKITE E.P., FLIEDNER T.M., MESSNER H.: Experimentelle Knochenmarkfibrose in Ratten nach subletaler Ganzkörperröntgenbestrahlung und Kno-

- chenmarktransfusionen als Modell der menschlichen Myelofibrose. Schweiz. med. Wschr. 98, 1671 (1968)
179. STODTMEISTER R., SANDKÜHLER S.: Knochenmarkatrophie und Knochenmarkfibrose. Dtsch. med. Wschr. 76, 1431-1433 (1951)
180. STODTMEISTER R., SANDKÜHLER S.: Osteosklerose und Knochenmarkfibrose. Thieme, Stuttgart (1953)
181. SYKES M.P., CHU F.C.H., WILKERSON W.G.: Local bone marrow changes. Secondary to therapeutic irradiation. Radiology 75, 919 (1960)
182. SZILAGYI A., MENDELSON J., PORTNOY J., MILLER B.: Caseating granulomas in chronic osteomyelitis: salmonellosis, tuberculosis or both? CMA Journal 120, 963-965 (1979)
183. TAYLOR H., SMITH R.P.: Marrow sclerosis associated with massive myeloid splenomegaly. Arch. Pathol. 31, 803 (1941)
184. TERHEGGEN H.G., LAMPERT F.: Acute bone marrow necrosis caused by streptococcal infection. Europ. J. Paed. 130/1, 53-58 (1979)
185. UMEHARA S. et al.: Aplastic Anemia. Etiology, treatment and rehabilitation. J. Clin. Sci. (Jap.) 4, 542-554, Translation (1968)
186. UMEHARA S. et al.: Pathogenesis of aplastic anemia. Especially on sinocapillaropathy of the bone marrow. Japan. J. Clin. Hemat. 14, 1264-1280, Translation (1973)
187. UMEHARA S. et al.: Pathogenesis of aplastic anemia. From the viewpoint of HIM, microcirculation disorders and sinocapillaropathy. Saislinigaku, 29, 1031-1038, Translation (1974)
188. UMEHARA S. et al.: Pathogenesis of aplastic anemia. A review of its immunological approaches. Clin. Immunol. (Tokyo) 6, 207-215, Translation (1974)
189. TE VELDE J., BURKHARDT R., KLEIVERDA K., LEEMSHEERS -BINNENDIJK L., SOMMERFELD W.: Methyl-methacrylate as an embedding medium in histopathology. Histopathology, I, 319-330 (1977)
190. TE VELDE J., HAAK H.L.: Aplastic anaemia. Histological investigation of methacrylate embedded bone marrow

- specimens, correlation with survival after conventional treatment in 15 adult patients. *Br. J. Haemat.* 35, 61 (1977)
191. TE VELDE J. et al.: Aplastic anaemia in adults. Further evidence concerning the significance of the inflammatory infiltrate in metacrylate - embedded bone marrow biopsy specimens. *Bibl. Haemat.* 45, 96-102 (1978)
192. TE VELDE J., DEN OTTOLANDER J.G., SPAANDER P.J., VAN DEN BERG C., HARTGRIN-GROENEVELD C.A.: The bone marrow in Hodgkin's disease: the non-involved marrow. *Histopathology* 2, 31-46 (1978)
193. TE VELDE J., VISMANS F.J., LEENHEERS-BINNENDIJK L. et al.: The eosinophilic fibrohistiocytic lesion of the bone marrow. *Virch. Arch. Path. Anat. Histol.* 377, 277 (1978)
194. WARD H.P., BLOCK M.H.: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. *Medicine* 50, 357 (1971)
195. WYATT J.P., SOMMERS S.C.: Chronic marrow failure, myelofibrosis and extramedullary haematopoiesis. *Blood* 5, 329-347 (1950)
196. YAGI K.: Local aplastic bone marrow induced by microwave irradiation in rabbits - especially histological and histochemical studies. *Nippon Acta Radiol.* 30, 184-204 (1970)
197. ZWEIFACH B.W., GRANT L., MC CLUSKEY R.T.: The inflammatory process. 2nd ed., vol. I-III, Academic Press, New York (1974)

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Burkhardt gilt mein Dank für die Aufnahme in seinen Doktorandenkreis, für die wohlwollenden Anregungen zu dieser Arbeit und darüberhinaus für seine Einführung in die Hämatomorphologie.

Frau Prof. Dr. Frisch sowie allen Kollegen, insbesondere Herrn Prof. Dr. Bartl danke ich für die stete Diskussionsbereitschaft.

Besonders herzlich danke ich Frl. A.Schultheiß und Frl. U.Höpfl für die überaus sorgfältige Gestaltung des Manuskripts.

LEBENS LAUF

Am 24. April 1954 wurde ich in München als erstes Kind des Oberamtsrates Rudolf Schlag und seiner Frau Elisabeth, geb. Beerli, geboren. Ich wuchs in meinem Elternhaus in Neubiberg auf, von 1960-1964 besuchte ich die dortige Volksschule. Nach der 4.Klasse wechselte ich in das Asam-Gymnasium in München, wo ich im Mai 1973 die Reifeprüfung absolvierte. Von November 1973 bis November 1979 Studium der Humanmedizin, daneben der Germanistik, an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Abschluß des Medizinstudiums mit dem 3.Teil der Ärztlichen Prüfung, Oktober/November 1979. Die Approbation als Arzt erfolgte im Dezember 1979.

Seit Januar 1980 arbeite ich in der Abteilung für Hämatomorphologie der GSF (Abteilungsvorstand: Prof. Dr. R. BURKHARDT). Die internistische Weiterbildung mit den Schwerpunkten Nephrologie und Hämatologie-Onkologie erfolgt seitdem in der Med. Klinik Innenstadt (Direktor: Prof. Dr. E. BUCHBORN).

